ROMEL BARBU

EXPLORĂRI FUNCȚIONALE

Scanned with OKEN Scanner

Russu 1979

MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI ÎNVĂȚĂMÂNTULUI

prof. dr. doc. ROMEL BARBU

EXPLORĂRI FUNCȚIONALE

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI – 1979

Scanned with OKEN Scanner

Autori :
Prof. dr. doc. R. BARBU, şeful serviciului Explorări Funcţionale – Spitalul clinic al Municipiului Bucureşti
Dr. GH. BUCUR, şef de lucrări, medic primar
Dr. M. COCULESCU, asistent universitar
Dr. T. HOSSU, asistent universitar, medic primar
Dr. ELISABETA ROMAN, şef de lucrări, medic primar
Dr. I. ROMAN, şef de lucrări, medic primar

Redactor : N. MAZILESCU
Tehnoredactor : P. NAZÂRU
Coperta : V. WEGEMANN

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Prin locul important pe care-l dețin în aprecierea activității fiecărui sistem, aparat sau organ, în cunoașterea cît mai exactă a limitelor, rezervelor și mecanismelor de răspuns ale întregului organism, explorările funcționale s-au impus ca o specialitate a medicinei contemporane, a cărei utilitate nu se mai cere argumentată.

Lucrarea de față, destinată în principal studentului în medicină și medicului practician, prezintă metodele uzuale de explorare funcțională selecționate și ierarhizate pe baza verificării lor în practică, a achizițiilor recente din domeniile mari ale medicinei, precum și a experienței noastre personale dobîndită în cele peste două decenii de activitate universitară și asistență sanitară.

Am renunțat deliberat la descrierea detaliilor tehnice de laborator, insistînd pe caracterul general-aplicativ al explorărilor efectuate la patul bolnavului sau în ambulator de către medicul practician.

În toate capitolele am subliniat corelarea pe plan clinic a rezultatelor explorării și interpretarea lor pe baze fiziopatologice.

De un real folos ne-a fost ajutorul tov. chim. V. Niță, dr. Vărzaru I., dr. Pufulete E., tehnician Peti Cornelia, cărora le aducem vii mulțumiri.

Convinși că lucrarea are încă multe posibilități de îmbunătățire, vom fi recunoscători tuturor celor ce ne vor ajuta cu sugestii și propuneri pentru viitor.

Prof. dr. doc. ROMEL BARBU

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Capitolul I. Explorarea funcţională a metabolismelor — R. Barbu . . . 7
Explorarea metabolismului glucidic 7
Explorarea metabolismului protidic 18
Explorarea metabolismului lipidic 28

Capitolul II. Explorarea funcţională a echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic — R. Barbu 38
Apa 38
Electroliţii 44
Echilibrul acido-bazic 52
Acidozele şi alcalozele 54

Capitolul III. Explorarea funcţională a plămînului — R. Barbu 63
Explorarea ventilaţiei 63
Volumele pulmonare 65
Debite ventilatorii 72
Distensibilitatea pulmonară 74
Mecanica ventilatorie 76
Explorarea ventilaţiei alveolare şi a distribuţiei intrapulmonare . . . 80
Explorarea perfuziei pulmonare 83
Explorarea difuziunii alveolo-capilare 87
Teste de efort şi farmacodinamice 89

Capitolul IV. Explorarea funcţională a aparatului cardio-vascular 92
Explorarea cordului — R. Barbu, Elisabeta Roman 92
Electrocardiografia 92
Electrocardiograma normală 98
Electrocardiograma patologică 106
Vectocardiografia 143
Fonocardiografia 150
Cateterismul cardiac 155
Alte metode de explorare 158
Explorarea funcţională a circulaţiei periferice — R. Barbu 163
Explorarea funcţională a arterelor 163
Explorarea funcţională a venelor 169
Explorarea funcţională a capilarelor 170
Explorarea funcţională a vaselor limfatice 172

Capitolul V. Explorarea funcţională a sîngelui 173
Explorarea ţesutului sanguin — T. Hossu 173
Metode generale de explorare a ţesutului sanguin 173
Explorarea eritrocitelor 180
Explorarea granulocitelor 204
Explorarea seriei megacariotrombocitare 212
Explorarea sistemului monocitar macrofagic 212

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea sistemului celular al imunității 214
Explorarea bolilor neoplazice ale țesutului sanguin 217
Determinarea grupelor sanguine 226
Explorarea hemostazei și fibrinolizei — T. Hossu, R. Barbu . . 227
Tulburările hemostazei și fibrinolizei 233
Scheme de investigație a sindroamelor hemoragice 250

Capitolul VI. **Explorarea funcțională a aparatului digestiv** — R. Barbu, Gh. Bucur 252
Explorarea funcțională a esofagului 253
Explorarea funcțională a stomacului 254
Explorarea funcțională a intestinului 264
Explorarea funcțională hepato-biliară 272
Explorarea funcțională a pancreasului exocrin 297

Capitolul VII. **Explorarea funcțională renală** — R. Barbu 303
Analiza urinei 309
Determinări umorale 316
Mecanisme funcționale renale 320
Clearance-urile renale 320
Explorarea capacității maximale de reabsorbție tubulară . . 331
Explorarea secreției tubulare 333
Explorarea capacității de diluție și concentrare 334
Urografia 337
Nefrograma izotopică 340
Scintigrafia renală 341
Alte metode de explorare renală 341

Capitolul VIII. **Explorarea funcțională a glandelor endocrine** — M. Cocu-lescu 344
Explorarea funcțională a neurohormonilor hipotalamici 345
Explorarea funcțională a hipofizei 357
Explorarea funcțională a tiroidei 367
Explorarea funcțională a corticosuprarenalei 376
Explorarea funcțională a medulosuprarenalei 385
Explorarea funcțională a testicolului 387
Explorarea funcțională a ovarului 394
Explorarea funcțională a paratiroidelor 402

Capitolul IX. **Explorarea funcțională a sistemului nervos** — I. Roman . 406
Electroencefalografia 406
Scintigrafia cerebrală 435
Ultrasonoencefalografia 435
Reoencefalografia 436
Electromiografia 438
Explorarea lichidului cefalo-rahidian — R. Barbu 441

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A METABOLISMELOR

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A METABOLISMULUI GLUCIDIC

Glucidele — denumite și hidrocarbonate — constituie elementele energetice cele mai importante din organism, furnizînd peste 65% din energia necesară acestuia; ele mai au funcții plastice, proprietăți antitoxice și iau parte la metabolismele intermediare.

În metabolismul și circulația glucidelor există doi poli, pe de o parte, țesuturile — în primul rînd țesutul muscular, marele consumator de energie — pe de altă parte, ficatul, — rezervorul și distribuitorul, după nevoie, al glucozei. Între acești doi poli, în sîngele circulant, se menține constantă concentrația glucozei în jur de 1 gr ‰, unul din parametrii homeostatici cei mai accesibili explorării. Această cvasiconstantă a homeostaziei glicemice este rezultatul acțiunii glicoreglatoare reprezentată de mecanismele hiperglicemiante și mecanismele hipoglicemiante.

Hipofiza își îndeplinește funcția sa prin hormonii somatotrop și corticotrop secretați de lobul anterior; suprarenala reprezintă un important releu hiperglicemiant prin intermediul adrenalinei și al hormonilor glicocorticoizi, pancreasul prin celulele alfa care secretă glucagonul; hormonii tiroidieni pot să producă diabet la animalele cărora li s-a făcut o pancreatectomie parțială și care singură nu reușește să producă boala.

Pancreasul endocrin îndeplinește rolul său hipoglicemiant grație hormonului insulină, secretat de celulele beta.

Rinichiul participă la menținerea nivelului glicemic prin ajustarea excesului de glucoză ce trece de 1,80 gr ‰ și eliminarea sa pe cale urinară. Rolul sistemului nervos — central și periferic — a fost demonstrat cu ajutorul a numeroase date clinice și experimentale.

Tulburările metabolismului glucidic se pot prezenta sub formă de hiperglicemii sau hipoglicemii.

Hiperglicemia poate fi tranzitorie, ca urmare a unor condiții fiziologice (aport excesiv de glucide) sau a unor medicamente, sau persistentă în diabetul zaharat. Etiopatogenia diabetului zaharat este deosebit de complexă, dereglarea metabolismului glucidic datorîndu-se în ultimă instanță deficitului absolut sau relativ al secreției de insulină, generat de factori ereditari și/sau cîștigați (tab. nr. I.1).

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. I.1

Clasificarea diabetului zaharat

I. Ereditar (idiopatic, spontan, primar, esențial)
   A. Tipul juvenil.
   B. Tipul adult.
II. Neereditar (secundar).
   A. Lezarea sau îndepărtarea țesutului pancreatic insular.
      1. Ablație chirurgicală a pancreasului.
      2. Tumoare extensivă a pancreasului.
      3. Pancreatite.
      4. Hemocromatoză.
   B. Tulburări, dezordini ale glandelor endocrine, altele decît pancreasul.
      1. Hipofiza.
         a) Acromegalie.
         b) Bazofilism hipofizar.
      2. Glandele suprarenale.
         a) Corticală: sindrom Cushing.
         b) Medulară: feocromocitom.
      3. Tiroida: hipertiroidism.

Hipoglicemia poate fi realizată prin mai multe căi : spontană, în condiții de post (prin deficit de producere a glucozei sau utilizarea exagerată a acesteia), și indusă de agenții farmacologici (tab. nr. I.2).

Un deficit al glucogenezei se întîlnește în glicogenoze, boli ereditare generate de absența unor enzime implicate în degradarea glicogenului, cu depozitarea anormală a acestuia la nivelul țesuturilor ; anenzimiile care stau la baza acestor boli diferențiază diversele tipuri de glicogenoze.

Explorarea metabolismului glucidic se efectuează în prezent printr-o serie de probe funcționale care pot fi clasificate astfel :

a) probe statice ; b) probe de încărcare ; c) probe de sensibilitate la insulină ; d) probe care modifică echilibrul hormonal și e) probe speciale. Clasificarea are în vedere în special suita explorărilor precizînd totuși că unele probe se pot situa în două din aceste grupe, se intrică (ex. proba hipoglicemiei insulinice ; probele de încărcare modifică echilibrul hormonal etc.), de aceea schema de investigații va trebui să fie adaptată cerințelor particulare ale fiecărei entități clinice sau fiecărui bolnav. În practica exploratorie, mai utilizate sînt probele statice și probele de încărcare.

Probe statice

Glicemia reprezintă una din constantele fundamentale ale mediului intern, iar determinarea sa — modalitatea cea mai frecventă de evaluare

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 1.2

Clasificarea hipoglicemiei

I. *Hipoglicemie spontană*

1. Indusă de glucoză. Precoce: Postgastrectomie, Funcţională (idiopatică)
   Tardivă: Diabet zaharat, stadiul chimic
2. Indusă de galactoză: Galactosemie
3. Indusă de fructoză: Intoleranţă ereditară la fructoză
4. Indusă de leucină: Hipersensibilitate la leucină

II. *Hipoglicemia de post*

1. Insuficienta producţie de glucoză
   a. Disfuncţie hepatică
      (1) Erori înnăscute ale glucogenezei
      (2) Boli hepatice dobîndite
   b. Hipofuncţii endocrine: Boala Addison, Deficit de glucagon, Insuficienţa hormonului de creştere
   c. Tumori extrapancreatice
2. Utilizare excesivă a glucozei
   a. Insulinom (tumoră de celule beta pancreatice)
   b. Hipoglicemia neonatală
   c. Eritroblastoză fetală

III. *Hipoglicemia provocată de cauze farmacologice sau toxice*

A. Administrare exogenă de insulină (iatrogen) sau sulfoniluree.
B. Etanol
C. Alte substanţe: Inhibitori MAO { Probenecid, Propranolol, PAS, Salicil

(după Williams, R. H., 1974)

globală a metabolismului intermediar al hidraţilor de carbon şi al factorilor săi de reglare.

Probele de sînge sînt, de regulă, prelevate din venă, dimineaţa pe nemîncate.

Valorile normale ale glicemiei determinată prin metode care au la bază proprietatea glucozei de a reduce sărurile cuprice, picrice sau ferice într-un mediu alcalin, sînt cuprinse între 80—120 mgr %; cea mai specifică metodă implică folosirea glucozoxidazei care oxidează glucoza la acid gluconic şi eliberează H_2O_2.

Valorile glicemiei depind de locul de recoltare a sîngelui (sîngele venos conţine ceva mai puţină glucoză decît cel capilar), vîrsta pacientului (mai ridicate la persoanele în vîrstă), momentul de recoltare (pre, intra sau postprandial) şi metodele de dozare (cu tehnicile curent utilizate se obţin valori superioare glicemiei reale). Este de subliniat că o glicemie normală nu exclude o dereglare a metabolismului intermediar glucidic, cel mai frecvent un diabet, după cum o valoare ridicată la o singură determinare nu permite o sentinţă diagnostică. În acest scop explorarea metabolismului glucidic beneficiază de probe care se

Scanned with OKEN Scanner

adresează atît nivelului său sanguin cît şi factorilor care concură la menţinerea acestuia.

Determinarea glicemiei la 2 h după un prînz glucidic rămîne proba cea mai sigură pentru depistarea în masă, printr-o analiză unică, a bolnavilor de diabet, iar determinarea glicemiei după 48—72 h de post, o probă hotărîtoare pentru diagnosticul hipoglicemiilor organice.

Glicozuria. În mod normal urina nu conţine glucoză; cantităţile reduse de zahăr eliminate prin urină — maximum 50 mg/zi — nu influenţează metodele curente de determinare. Glicozuriile sînt consecinţa depăşirii capacităţii maxime de reabsorbţie a glucozei la nivelul tubului renal, mai frecvent datorită hiperglicemiei şi pot fi tranzitorii sau permanente.

Glicozurii tranzitorii sînt cele postprandiale, gravidice, din infecţii acute, infarct miocardic, o serie de intoxicaţii (fluorizină), leziuni cerebrale.

Glicozuriile permanente pot fi consecinţa hiperfuncţiei sistemelor hiperglicemiante (acromegalie, sindrom Cushing), a insuficienţei sistemelor hipoglicemiante (pancreatonecroze, hemocromatoza) sau a deficitului de reabsorbţie tubulară (diabet renal, sindrom Toni-Debré-Fanconi, unele nefropatii cronice). În urină mai pot fi puse în evidenţă şi alte glucide: lactoza (la femei în timpul alăptării, în ultimul trimestru al sarcinii, la copii distrofici); fructoza (chiar la o serie de persoane sănătoase după consumul de fructe, în bolile ereditare ca fructozuria benignă, defecte enzimatice în diabetul sever); galactoza (mai ales prin deficite enzimatice); pentozele (după ingerări mari de sucuri de fructe, administrări de medicamente, distrofii musculare). Aceste hexoze şi pentoze dau o reacţie identică cu glucoza în ceea ce priveşte reducerea sărurilor de cupru (ex. testul Benedict este pozitiv) însă reacţia specifică cu glucozoxidază este negativă indicînd o meliturie fără glucoză. În general glicozuriile repetate, fără cauze evidente, sînt suficiente pentru a pune diagnosticul de diabet zaharat. Într-o stare de post aceasta corespunde unei creşteri evidente a glicemiei, deoarece glicozuria nu apare decît dacă nivelul glucozei plasmatice depăşeşte 180—200 mg/100 ml.

Probe de încărcare

Proba hiperglicemiei provocate reprezintă mijlocul cel mai utilizat şi mai sensibil în depistarea precoce a diabetului, însă suferă de lipsă de specificitate, de aceea proba trebuie executată în condiţii riguros standardizate.

a) Proba orală de încărcare poate fi simplă sau dublă. Se recoltează bolnavului dimineaţa pe nemîncate o probă de sînge în vederea determinării glicemiei, după care se administrează per os de regulă 100 gr. glucoză în 250 cc apă; cantitatea de glucoză este variabilă (50—150 gr sau 1,75 gr glucoză/kg corp greutate ideală, sau 1 gr glucoză/kg corp la adult şi 2 gr. glucoză/kg corp la copil sub 10 ani); din 30 în 30 min, timp de 2—3 ore, se fac prelevări de sînge venos în care se determină glicemia. Recoltarea sîngelui la 3′—7′—15′ permite detectarea insulinei de depozit care se eliberează în primele minute. Rezultatele se înscriu într-un grafic care se exprimă printr-o „curbă" (fig. nr. 1.1) ce trebuie inter-

Scanned with OKEN Scanner

pretată cu prudenţă, ţinînd cont de glicemia bazală, de factorii care pot influenţa valorile acesteia cît şi de tehnica de laborator utilizată.

În mod normal nivelul glucozei sanguine, înainte de administrarea orală, nu trebuie să treacă de 1—1,20 gr ‰, la 120 min. să nu depăşească 1,20 gr ‰, iar la 30—60—90 min. să nu depăşească 1,80 gr ‰ ; diferenţa dintre nivelul glicemiei bazale şi al celei maximale — „săgeata hiperglicemică“ — este sub 0,7 gr ‰ ; nu trebuie să apară glicozuria iar unda glicemică să aibă o durată totală de maximum 120 min. (tabel nr. I.3).

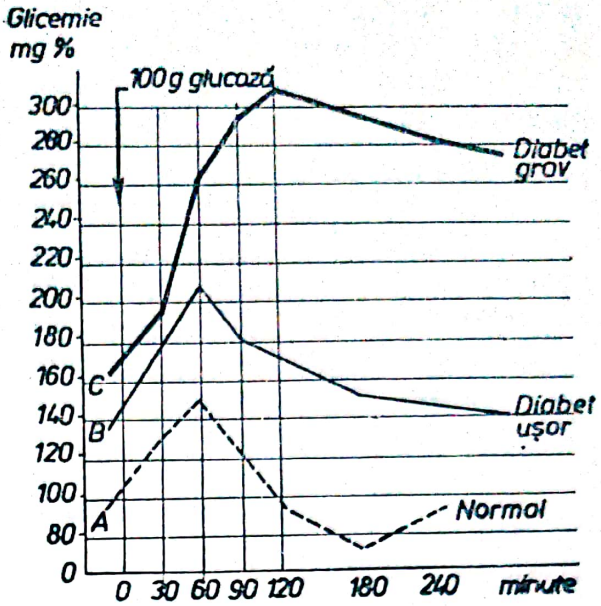


Fig. 1.1. Încărcarea orală cu glucoză: *(A)* sănătos ; *(B)* diabet uşor şi *(C)* diabet grav.

Tabel nr. I. 3

Criterii pentru diagnosticul diabetului chimic pe baza testului oral de toleranţă la glucoză

Tehnica	Criterii bazate pe glucoza plasmatică (mg/100 ml)	Pentru diabet zaharat
Fajans şi Conn (1,75 g/kg greutate ideală)	1 h > 185 1 1/2 h > 160 2 h > 140	Toate trei valorile anormale
Wilkerson (100 g per os)	à jeun > 130 g = 1 punct 1 h > 195 g = 1/2 punct 3 h > 140 g = 1/2 punct 3 h > 130 g = 1 punct	Peste 2 puncte
American Diabetes Association (40 g/m²)	à jeun > 115 1 h > 185 1 1/2 h > 165 2 h > 140	à jeun crescut sau toate celelalte trei
Sarcină (100 g)	à jeun > 105 1 h > 190 2 h > 165 3 h > 145	2 sau 5 valori anormale

În interpretarea curbei de încărcare se va ţine seama de faptul că rezultatele pot fi falsificate de numeroşi factori : activitatea musculară măreşte rata de asimilare periferică a glucozei şi ca atare determină o reducere complementară a sa ; graviditatea se însoţeşte de diminuarea glicemiei pe nemîncate (90 mg ‰) şi o reducere moderată a toleranţei la glucoză (1,45 gr ‰ după 2 ore şi 1,25 gr ‰ după 3 ore) ; starea de nutriţie a bolnavului înainte de efectuarea testului (inaniţia diminuă toleranţa la glucoză şi produce curbe de aspect diabetic). O serie de medicamente modifică aspectul curbei : glicocorticoizii, catecolaminele şi

aminele presoare, estrogenii și progesteronul, diureticele generează curbe de aspect diabetic ; inhibitorii monoaminoxidazelor, salicilații, probenecidul, etanolul și blocanții betareceptorilor adrenergici reduc răspunsul hiperglicemiant (tab. nr. I.4).

Tabel nr. I. 4

Substanțe care afectează toleranța la glucoză

Însoțite de hiperglicemie	
ACTH	Glucagonul
Aldosteron	Indometacinul
Cofeină	Nicotine
Catecolamine	Acid nicotinic
Clorpromazine	Contraceptivele orale (prin estrogeni)
Acidul etacrinic	Somatotropul
Furosemid	Tiazidele (diazoxidul, hidroclorotiazida)
Însoțite de hipoglicemie	
Etanolul	Probenecid
Fenoxilbutazona	Propranolol
Inhibitori MAO	Salicilați
PAS	Sulfonamine

Bolile aparatului digestiv (sindromul de malabsorbție, stenozele pilorice, gastrectomiile) determină curbe modificate : plate, în doi timpi, rapide și înalte, întîrziate etc. în funcție de viteza tranzitului intestinal, suprafața de absorbție, echipamentul enzimatic digestiv etc. ; bolile de ficat (hepatite cronice, ciroze, glicogenoze, tumori, hipertensiune portală etc.) (fig. nr. 1.2) au o toleranță mai redusă la glucoză ; bolnavii cu insuficiență renală cronică, cu suferințe pancreatice (pancreatite acute sau cronice, cancer pancreatic, pancreatectomii), cît și cei cu ateroscleroză prezintă frecvent o diminuare a toleranței pentru glucoză.

Endocrinopatiile pot modifica diferit curba obținută prin administrarea de glucoză : hipopituitarismul, insuficiența suprarenală, hipotiroidismul și tumorile pancreatice hipoglicemiante cresc toleranța pentru glucoză, — curbă cu aspect plat — acromegalia, hipercorticismul, hiperaldosteronismul, hipertiroidia (fig. nr. 1.2), feocromocitomul se caracterizează prin diminuarea toleranței glucidice.

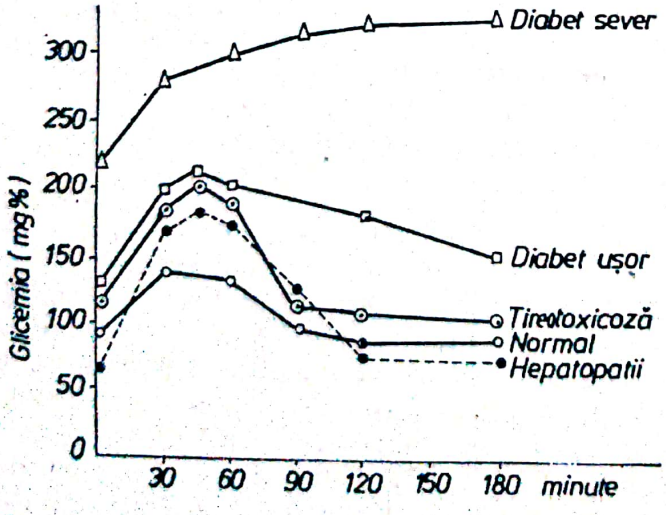


Fig. 1.2. Aspectul curbelor hiperglicemice după încărcarea orală în hepatopatii, tireotoxicoză și diabet.

Intervențiile chirurgicale, infecțiile, stressurile, traumatismele, sindromul de zdrobire, arsurile etc., se însoțesc de reducerea toleranței la glucide.

Prezența hiperglicemiei pe nemîncate, săgeata hiperglicemică peste 1,60—1,70 g/1000 ml, panta hiperglicemică prelungită peste 2—2½ ore sînt indici ai unui diabet ; trebuie precizat că

Scanned with OKEN Scanner

aspectele curbelor sînt extrem de variabile, de aceea în interpretarea lor se cere mare prudență, corelare strictă la caz, repetarea, analiza factorilor care pot influența rezultatele, etc.

Încărcarea dublă cu glucoză (proba Staub-Traugott) este tot mai rar utilizată. Se administrează dimineața pe nemîncate, după determinarea glicemiei bazale o doză inițială de glucoză — 50 gr (la diabetici doze mai mici — 20 gr) dizolvată în 250 cc apă sau ceai. După 90 min. de la administrarea primei doze de glucoză se dă bolnavului să ingere aceeași cantitate de glucoză; în timpul probei se recoltează două eșantioane de urină pentru evidențierea unei eventuale glicozurii.

La persoanele sănătoase glicemia maximă după prima administrare nu trebuie să depășească 1,80 g‰ iar vîrful maxim la cea de a doua administrare trebuie să fie mai mic de 1,60 g‰ (fig. nr. 1.3).

Administrarea celei de a doua probe de glucoză la 90 min. după prima (în momentul în care nivelul glicemiei scade, deci cînd producția de insulină este ridicată), va fi urmată de un nivel glicemic mai redus decît după prima administrare — efect Staub pozitiv. La un diabetic după readministrare are loc o creștere tot atît de importantă (sau chiar mai mare) ca și după prima administrare, datorită insuficienței celulelor beta pancreatice — efect Staub negativ. Ca și pentru proba orală simplă și în această tehnică exploratorie vor fi luați în considerație toți factorii ce pot influența nivelul glicemic, interpretarea făcîndu-se totdeauna în context cu clinica și celelalte probe de investigare.

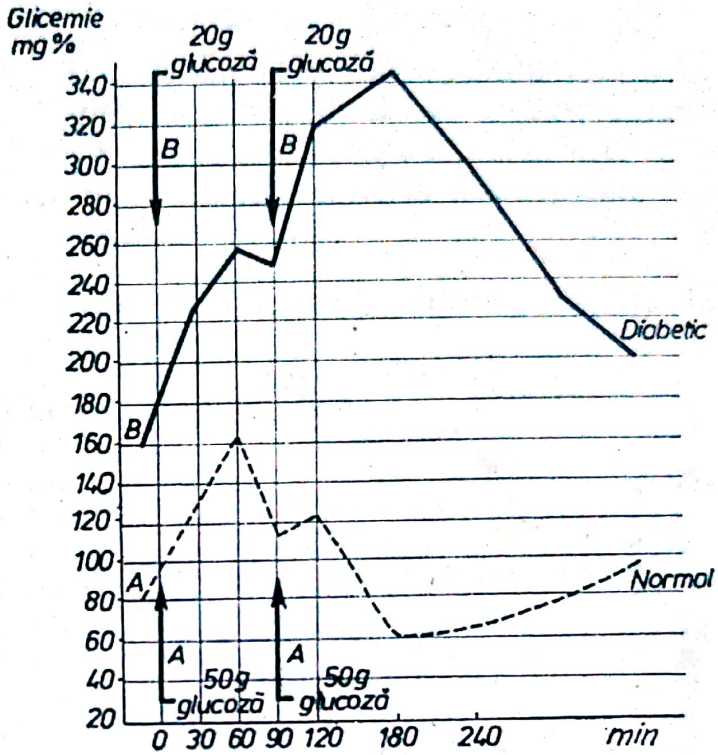


Fig. 1.3. Proba Staub-Traugott. la un subiect normal (A) și la un diabetic (B)

b) Proba intravenoasă de încărcare cu glucoză a fost introdusă cu scopul de a exclude factorii care pot influența proba orală, în special cei dependenți de tubul digestiv și ficat.

După prelevarea unui eșantion de sînge se administrează bolnavului 0,3—0,5 gr. glucoză/kg corp în soluție de 20%, timp de aproximativ 20 min.; recoltările se fac din 30 în 30 min. timp de 2 ore.

La persoanele sănătoase glicemia nu depășește 1,8 gr‰, iar după 90 min se situează în jurul valorilor normale; diabetul ușor este caracterizat prin creșterea excesivă a glicemiei și o revenire mult mai lentă la valorile anterioare.

Coeficientul de asimilare a glucozei (K) de către țesuturi se determină în funcție de diminuarea în timp a concentrației sale sanguine. După prelevarea unei probe de sînge se administrează bolnavului 0,66 ml/kg corp dintr-o soluție de glucoză 50% în perfuzie rapidă, fără să se depășească 50 ml cantitate totală; la 15 min exact după terminarea perfuziei se recoltează o nouă probă de sînge și

Scanned with OKEN Scanner

apoi din 10 în 10 minute timp de o oră alte probe în care se va determina nivelul glicemiei. Rezultatele obținute se înscriu pe hîrtie semilogaritmică — pe ordonată valorile glicemiei, pe abscisă timpul — fapt ce permite constatarea că viteza de reducere a glicemiei este funcție lineară de timp. Procesul de utilizare a glucozei extracelulare (coeficientul de asimilare — K —) rezultă din formula :

$K = \frac{0,693}{t\ 1/2}$ în care t 1/2 (timpul de înjumătățire) este timpul în care nivelul glicemiei scade la jumătate din valoarea sa inițială (t_0 — timpul zero, sau alt timp luat ca referință).

Ex.: nivelul glicemiei la t_0 este 2 gr ‰, iar după 50 min. ajunge la jumătate din această valoare (1 gr ‰) atunci $K = \frac{0,693}{50}$

Valoarea K se înmulțește cu 100 spre a obține nivelul procentual al scăderii glicemiei pe minut (fig. nr. 1.4); $K = \frac{69,3}{50} = 1,38$.

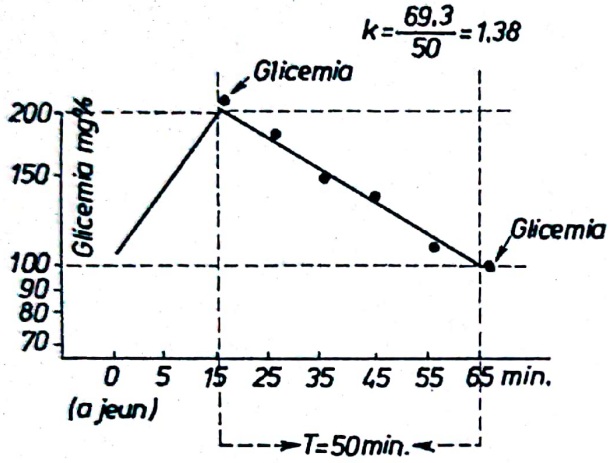


Fig. 1.4. Curba hiperglicemiei provocate I.V. și coeficientul de asimilare al glucozei (K).

Valorile coeficientului de asimilare a glucozei sînt diferite, după diverși autori; se admit ca limite normale la persoanele sănătoase valori de 1,4—2,00, fiind influențate de numeroși factori: vîrsta (redus la copil, scade progresiv după 50 ani), sexul (mai ridicate la femei), graviditatea (crește în primul trimestru al sarcinii, oscilează pe parcurs și se restabilește la valorile normale în primele săptămîni după naștere), alimentația etc.

Acest coeficient este redus în ciroze, la bolnavii gastrectomizați, obezii nediabetici, în insuficiența renală cronică, după diverse agresiuni, după administrările de corticoizi, somatotropină, diuretice saline, medicație psihotropă; la bolnavii diabetici valoarea coeficientului de asimilare a glucozei este în jur de 1,20—1,30 în diabetul latent, atingînd $0,6 \pm 0,06$ la cei cu diabet clinic manifest. Proba nu aduce date deosebit de interesante față de probele orale și de aceea utilizarea sa este limitată în special la bolnavii cu tulburări morfofuncționale ale tubului digestiv cît și pentru diagnosticul unui insulinom.

Probe de sensibilitate la insulină.

Proba hipoglicemiei insulinice se utilizează în diagnosticul hipoglicemiilor datorate deficitului de hormon somatotrop sau hipofizo-suprarenalenian; se contraindică efectuarea sa în boala Simmonds și boala Addison, deoarece riscă instalarea unei hipoglicemii.

După recoltarea unei probe de sînge se administrează bolnavului intra-venos 0,1 U insulină/kg corp, făcîndu-se apoi prelevări la intervale de 10—15 min. (sau chiar mai des) pînă la 90—120 minute. Valorile glicemiei la persoanele sănătoase sînt reduse în primele 15—30 minute

cu 45—65% din cele ale probei martor și revin la normal în maximum 2 ore ; scăderi marcate ale acestor valori se întîlnesc în insuficiențe hipofizare și cortico-suprarenale (atenție la coma hipoglicemică) în care restabilirea se face cu greutate.

Scăderi moderate se descriu la bolnavii diabetici și la cei cu ciroză ; în ambele cazuri are loc o revenire mult mai lentă a nivelului glicemic.

Sensibilitatea la insulină se mai apreciază și prin alte probe (proba Himsworth, proba combinată de insulină și glucoză) (fig. nr. 1.5).

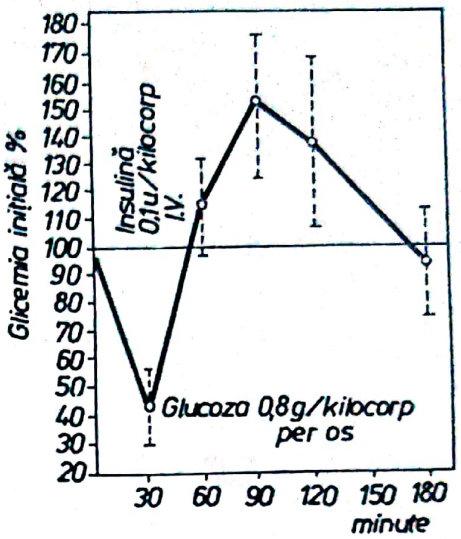


Fig. 1.5. Curba normală de toleranță la insulină-glucoză.

Probe care modifică echilibrul hormonal.

Proba la glucagon constă în administrarea intra-venos a 1 mg glucagon cu determinarea glicemiei și a insulinei la 0, 2, 5, 10 minute, apoi din 10 în 10 minute pînă la o jumătate de oră. Hormonul produce o hiperglicemie în primele 5—10 min. cu un maxim între 30—40 minute și o diminuare lentă în ultimele 20—30 minute.

Proba este utilă în diagnosticul tumorilor insulinosecretante, glicogenozelor, al bolilor hepatice. Creșterea promptă a insulinemiei cu hipoglicemie indică un insulinom, creșterea promptă a insulinemiei cu răspuns hiperglicemic diminuat indică boli hepatice sau endocrine drept cauză a hipoglicemiei.

Proba la tolbutamidă constă în administrarea intra-venos a 1 gr tolbutamidă (sulfamidă hipoglicemiantă) dizolvată în 20 ml ser fiziologic ; valoarea probei crește dacă odată cu glicemia se determină și nivelul insulinei plasmatice. Probele sanguine se recoltează timp de 120 min. la intervale de 10, 20 și 30 minute. La persoanele sănătoase tolbutamida produce o hipoglicemie marcată în primele 15—30 minute (70—75%) care apoi revine treptat la normal ; la bolnavii diabetici glicemia scade mai puțin (20—30%) față de valorile bazale în primele 30—40 minute, iar revenirea are loc într-un interval mai mare de timp. În cazul tumorilor pancreatice insulinosecretoare are loc o reducere bruscă și însemnată a nivelului glicemic, cu revenire întîrziată (peste 3 ore) ; nivelul insulinemiei imunoreactive este extrem de crescut (fig. nr. 1.6 a, 1.6 b). Efectuarea probei trebuie să aibă loc în spital cu stricta supraveghere a bolnavului, deoarece poate să se instaleze o hipoglicemie (șoc hipoglicemic) ce trebuie corectată prin administrarea de glucoză. Un răspuns insulinic exagerat după tolbutamidă s-a observat și în obezitate, acromegalie, sindrom Cushing fără a declanșa o hipoglicemie pronunțată.

Probe speciale de explorare a metabolismului glucidic.

Insulina plasmatică se determină în laboratoare specializate prin procedee biologice (pe diafragmul de șobolan etc.) și procedee imunologice.

Scanned with OKEN Scanner

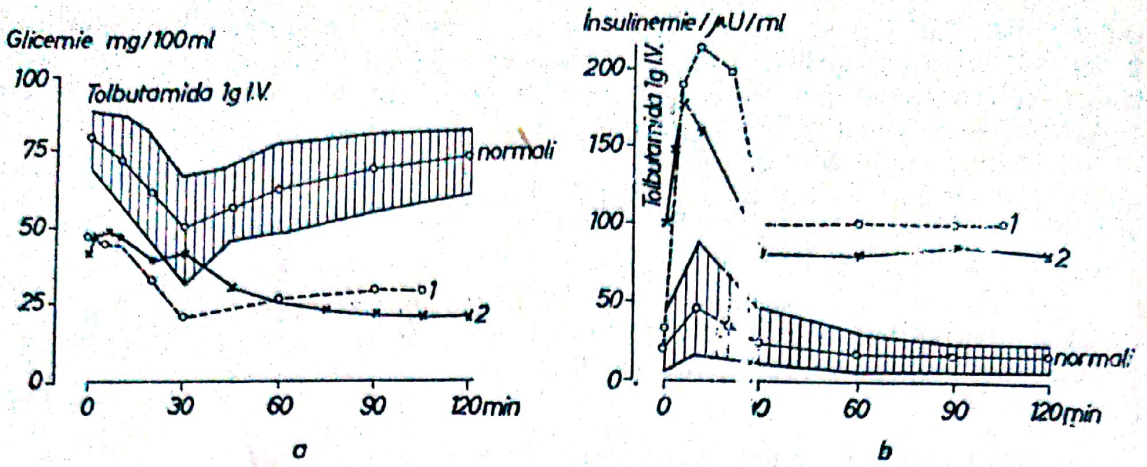


Fig. 1.6. (a,b). Glicemia și insulina la doi bolnavi (1, 2) cu tumori pancreatice insulino-secretoare.

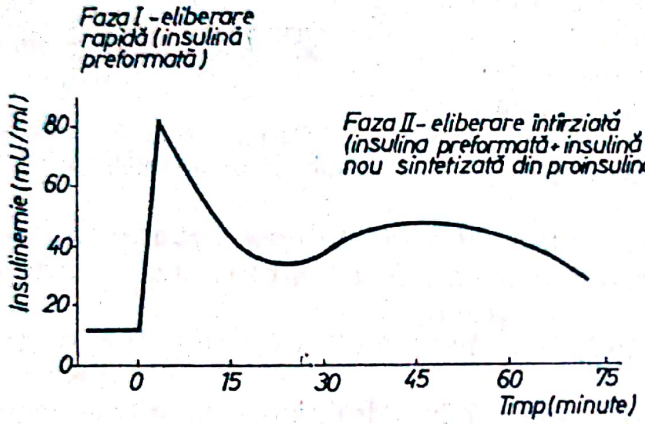


Fig. 1.7. Răspunsul bifazic al insulinei după încărcarea orală cu glucoză.

Determinarea insulinemiei de bază nu are valoare diagnostică, în schimb răspunsul insulinic la o încărcare orală cu glucoză suferă modificări caracteristice în diabetul zaharat. La normal acest răspuns este bifazic, insulina preformată fiind eliberată rapid în primele 2—10 minute sub acțiunea glucagonului și a hormonilor gastro-intestinali ; între 30—60 minute se eliberează insulina nou sintetizată sub acțiunea glucozei absorbite (fig. nr. 1.7).

Determinarea insulinei și a glucagonului seric în diabetul zaharat a clarificat mecanismul fiziopatologic esențial al bolii — deficiența insulinei și hiperglucagonemia ; aceste dereglări pot fi absolute sau relative. Spre exemplu în diabetul zaharat la adultul obez, răspunsul insulinic la glucoză este mai amplu decît la normalul slab, în schimb este scăzut față de normalul obez (fig. nr. 1.2) ; același lucru se constată în privința inhibiției secreției de glucagon de către hiperglicemie.

Anticorpii antiinsulinici se pun în evidență prin diverse metode care utilizează izotopi radioactivi (insulină I^{131}) cît și prin metode biologice specifice.

Dozările hormonale de glucagon, somatotrop, cortizol se efectuează radioimunologic și sînt de asemenea utile în explorarea metabolismului glucidic. Explorarea funcțională a metabolismului glucidic trebuie completată cu evaluarea capacității funcționale a ficatului, explorări renale, cît și a celorlalte metabolisme intermediare.

Scanned with OKEN Scanner

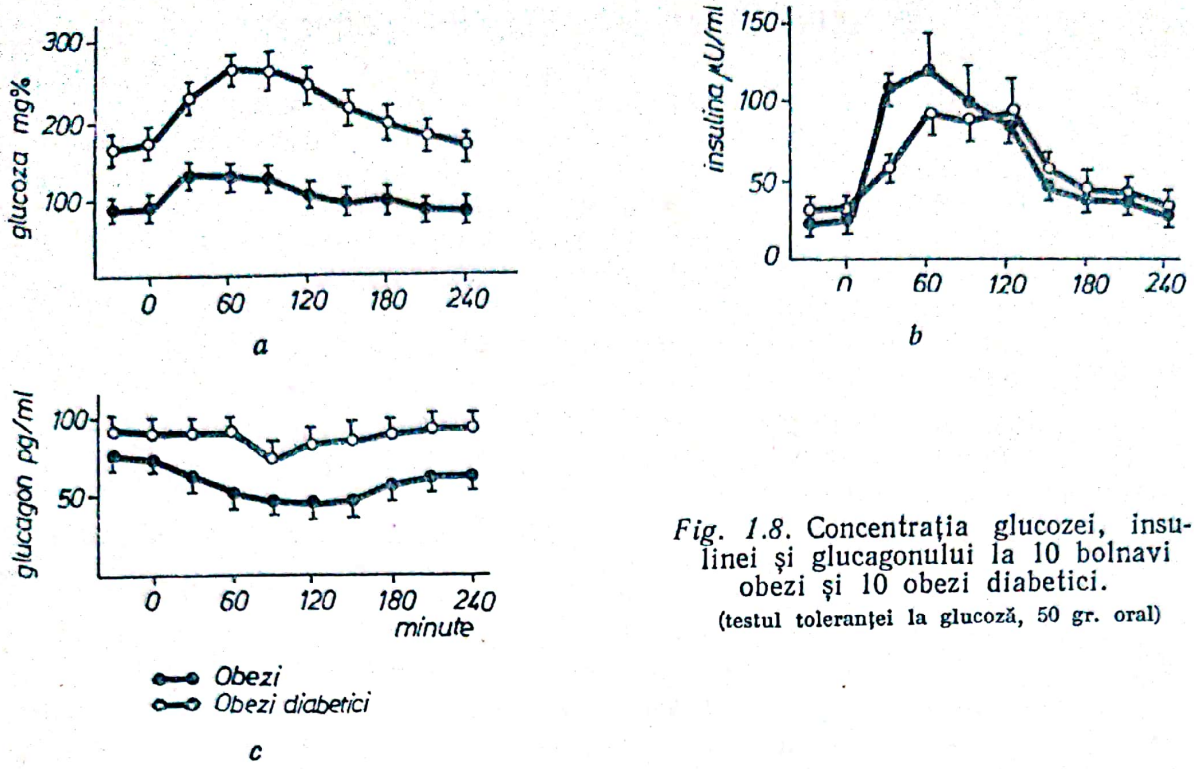


Fig. 1.8. Concentrația glucozei, insulinei și glucagonului la 10 bolnavi obezi și 10 obezi diabetici.
(testul toleranței la glucoză, 50 gr. oral)

Depistarea precoce a diabetului zaharat impune asocierea mai multor teste funcționale, care permit diagnosticul și stadiul bolii (tab. nr. I.5).

Tabel nr. I. 5

Diagnosticul stadiilor evolutive ale diabetului zaharat

Probe funcționale	Prediabet	Diabet latent	Diabet chimic	Diabet chimic manifest.
Glicemie à jeun	Normal	Normal	Normal sau ↑	↑
Testul de toleranță la glucoză	Normal	Normal, anormal în sarcină, stress	Anormal	Nu e necesar pt. diagnostic
Testul de toleranță la glucoză-cortizon	Normal	Anormal	Nu e necesar	—
Răspunsul scăzut sau întîrziat al insulinei la încărcarea cu glucoză.	+	++	+++	++++
Terminologia:				
Asociația Diabetologilor Americani	Prediabet	Suspect de diabet	Diabet chimic sau latent	Diabet manifest
Asociația Diabetologilor Englezi	Diabet potențial	Diabet latent	Diabet asimptomatic	Diabet chimic
Centrul Antidiabetic Buc.	Prediabet	Diabet latent chimic	Diabet chimic	Diabet chimic manifest

Scanned with OKEN Scanner

EXPLORAREA METABOLISMULUI PROTIDIC

Proteinele reprezintă componente esențiale ale materiei vii, structuri macromoleculare formate din aminoacizi uniți între ei printr-o legătură peptidică (—CO—NH—) realizată între gruparea carboxil a unui aminoacid și gruparea aminică a acidului următor; se cunosc și alte tipuri de legături ce permit unirea mai multor lanțuri peptidice și formarea unor complexe conformaționale: disulfidice (—S—S—), de hidrogen, Van der Waals, saline etc.

Importanța proteinelor rezultă din funcțiile multiple pe care acestea le îndeplinesc în organism:

a) Funcția nutritivă: plasma sanguină administrată intravenos este capabilă să suplelieze pierderile proteice, organismul luîndu-și cuantumul necesar pentru ca balanța de N să se mențină normală.

b) Funcția coloidosmotică (oncotică) are la bază proprietățile coloidale ale proteinelor: albumina exercită cca 80% din presiunea oncotică a plasmei; 1 gr. albumină poate reține pînă la 18 cc apă.

c) Funcția plastică, primordială mai ales la copil, unde procesele de sinteză sînt de o mai mare intensitate decît la adulți.

d) Funcția de transport se bazează pe proprietatea macromoleculelor proteice de a vehicula o serie de ioni (calciu, clor, etc.), de coloranți (roșu de Congo, B.S.P., azorubin, etc.), numeroase medicamente (sulfamidă, penicilină, glicozizi, etc.), hormoni etc.

e) Menținerea tensiunii arteriale se face prin intervenția proteinelor plasmatice cu proprietățile lor hidrofile, cît și prin participarea hipertensinogenului.

f) Echilibrul acido-bazic beneficiază, de asemenea, de participarea proteinelor, acestea putîndu-se disocia ca acizi slabi dau săruri alcaline (proteinat de natriu), iar raportul PrH/PrNa este un adevărat sistem care concură la ajustarea echilibrului acido-bazic și al *p*H-ului sanguin.

g) Funcția de apărare este asigurată de fracțiunea gama a globulinelor, anticorpii nefiind altceva decît gamaglobuline modificate după o anumită matriță.

Proteinele au de asemenea rol în procesele de coagulare, în sinteza hormonilor, în procesele de gluco și liponeogeneză etc.

Starea de euproteinemie este rezultatul unor mecanisme de reglare care permit ca rezervele de proteine labile să poată fi utilizate pentru suplearea anumitor pierderi, căutînd astfel să se mențină o adevărată homeostazie proteică; în vederea asigurării ei există un continuu schimb între proteinele din țesuturi și cele plasmatice, așa cum s-a dovedit cu ajutorul izotopilor radioactivi.

Funcțiile multiple pe care proteinele le îndeplinesc explică necesitatea unui aport adecvat, cantitativ și calitativ, evaluat pentru un adult la 1 gr proteine/kg corp/zi din care cel puțin jumătate trebuie să fie de origine animală.

Cele mai importante tulburări ale metabolismului protidic se reflectă la nivelul plasmei și se traduc prin hipoproteinemii, hiperproteinemii și disproteinemii.

Hipoproteinemiile caracterizează sindroame biologice care au la bază diminuarea proteinelor plasmatice, cu păstrarea raportului dintre diversele fracțiuni. Ele apar în cazurile înaintate de subnutriție, în tulburări grave de absorbție, în deficite de sinteze proteice, în condițiile pierderii

Scanned with OKEN Scanner

de proteine de la nivelul rinichilor (nefroze) sau pe alte căi (arsuri, hemoragii etc.), în insuficiențe hipofizare, corticosuprarenale etc.

Hiperproteinemiile se întîlnesc relativ rar, de regulă prin hemoconcentrație (după pierderi mari de lichide), sau apariția în exces a unor proteine patologice.

Disproteinemiile reprezintă modificări de ordin cantitativ și/sau calitativ ale proteinelor plasmatice, care interesează una sau mai multe fracțiuni, modificînd astfel raporturile dintre acestea.

1) Hiperalbuminemiile apar doar în cazuri excepționale ca și hiperproteinemiile.

2) Hipoalbuminemiile se întîlnesc în cursul bolilor ce afectează sinteza acestei fracțiuni : hepatite cronice, ciroze, subnutriții, poliavitaminoze, neoplazii, dispepsiile copiilor și în sindromul congenital de analbuminemie ; deseori disproteinemiile sînt urmarea pierderilor albuminelor (sindrom nefrotic, supurații cronice, diaree, steatoree, fistule intestinale), infecțiilor și intoxicațiilor cronice, tumorilor.

3) Hiperglobulinemiile sînt sindroame care se întîlnesc frecvent, interesînd una sau mai multe din subfracțiunile sale.

— Hiperglobulinemia globală cuprinde creșterea alfa, beta și gamaglobulinelor, cu scăderea albuminelor, fapt ce duce la diminuarea raportului A/G.

— Hiperalfaglobulinemia apare în sindromul nefrotic, infarctul miocardic, reumatismul acut, boli infecțioase, diabet renal, nefroze, arsuri, miocardoscleroză reprezentînd un indicator al gradului și evoluției unor procese infecțioase.

— Hiperbetaglobulinemia se întîlnește inconstant în hepatite toxice, ciroze, sindroame nefrotice, cancere, boala Cushing. etc. dar în cele mai frecvente cazuri însoțește alte forme de disproteinemii.

— Hipergamaglobulinemia este sindromul cel mai frecvent întîlnit și care explică un mare număr de disproteinemii. Fracțiunea gamaglobulinică crește în majoritatea infecțiilor bacteriene, virotice, parazitare, în bolile de colagen (poliartrite reumatismale, sclerodermii, lupus eritematos etc.), hepatite cronice, ciroze, obstrucții ale căilor biliare, nefrite, nefroze, artrite, leucemii, mielom multiplu etc.

De foarte multe ori se constată o creștere asociată a unora din fracțiunile globulinelor. Astfel, majoritatea bolilor inflamatorii cronice și tumorile maligne se însoțesc de hiperalfa și hipergamaglobulinemie ; în cirozele hepatice sînt uneori asociate hiperbeta cu hipergamaglobulinemie etc.

4) Hipoblobulinemiile interesează de fapt gamaglobulinele și apar după radioterapie, secundar unor infecții cronice prelungite, la denutriți, după tratamentele cu azotiperită, în arsuri grave sau ca o boală genetică transmisă recesiv — agamaglobulinemia.

5) Hiperfibrinogenemiile însoțesc bolile cardiace (coronare, infarct), renale, hepatice, boli de colagen, neoplasmele sau o serie de coagulopatii.

6) Hipofibrinogenemiile sînt urmarea unor sinteze insuficiente a fibrinogenului de către ficat și apar în hepatite, ciroze, intoxicații, scorbut, cancere ale tubului digestiv sau boli carențiale.

Proteinele totale ale plasmei se găsesc în cantitate de 6—8 gr/100 ml valorile depinzînd printre altele și de tehnica de dozare utilizată (me-

Scanned with OKEN Scanner

toda biuretului, metoda gravimetrică, refractometrie). Metoda Van Slyke poate fi aplicată în laboratoare mici, este rapidă, evidențiind în același timp și cantitatea de hemoglobină circulantă.

Proteinemia totală este totuși un test de explorare limitat, fiind puțin influențată de afecțiuni care modifică sigur euproteinemia așa cum s-a dovedit prin alte teste mai precise.

Fracțiunile proteice plasmatice pot fi identificate și determinate prin diverse metode : salificare, floculare, electroforeză și imunoelectroforeză.

Grație diverselor variante ale acestor metode s-au pus în evidență cele două grupe principale de proteine : albumine (4—5,5 gr/100 ml) și globuline (1,5—3,5 gr/100 ml) cu un raport albumine/globuline 1,5—2, precum și subfracțiunile respective.

Fracțiunile electroforetice. Electroforeza, metodă de separare a moleculelor într-un cîmp electric, prezintă o deosebită importanță în analiza și separarea proteinelor.

Metoda are la bază faptul că la un *p*H alcalin proteinele se încarcă cu sarcină negativă și migrează spre anod ; migrarea este influențată de încărcătura electrică, mărimea și forma particulei, puterea ionică și *p*H-ul solventului, temperatura și vîscozitatea mediului, tensiunea și intensitatea curentului electric, suportul în care decurge electroforeza : hîrtia, agarul, agaroza, acetatul de celuloză, gelul de amidon și de poliacrilamidă ; în funcție de tipul suportului se obțin diferite rezoluții (fig. nr. 1.9, tabelul nr. I.6) dar toate fracțiunile se pot împărți pe baza

Tabel nr. I.6

Valorile fracțiunilor proteice obținute prin electroforeză

Fracțiuni	Electroforeză liberă		Electroforeză pe hîrtie	
	Procente față de proteinele totale	Concentrație (gr %)	Procente față de proteinele totale	Limita procentajelor normale
Albumine	60,0	4,04	55	50—60
α_1 — globuline	4,6	0,31	5	3,5—6,5
α_2 — globuline	7,2	0,48	9	6—12
β — globuline	12,1	0,81	13	9—15
γ — globuline	11,0	0,74	18	15—21
Fibrinogen	5,1	0,34	—	—
		6,72		

diferitelor viteze de migrare în 5 zone fundamentale reprezentate printr-o diagramă, care integrată dă următoarele valori (fig. nr. 1.10).

În cele mai variate circumstanțe patologice se constată modificări ale euproteinemiei care pot fi evidențiate cu ajutorul electroforezei (fig. nr. 1.11, 1.12, 1.13 și 7.12).

Testele de labilitate serică (denumite impropriu și teste hepatice) sau testele de disproteinemie se bazează pe aprecierea turbidității sau

Scanned with OKEN Scanner

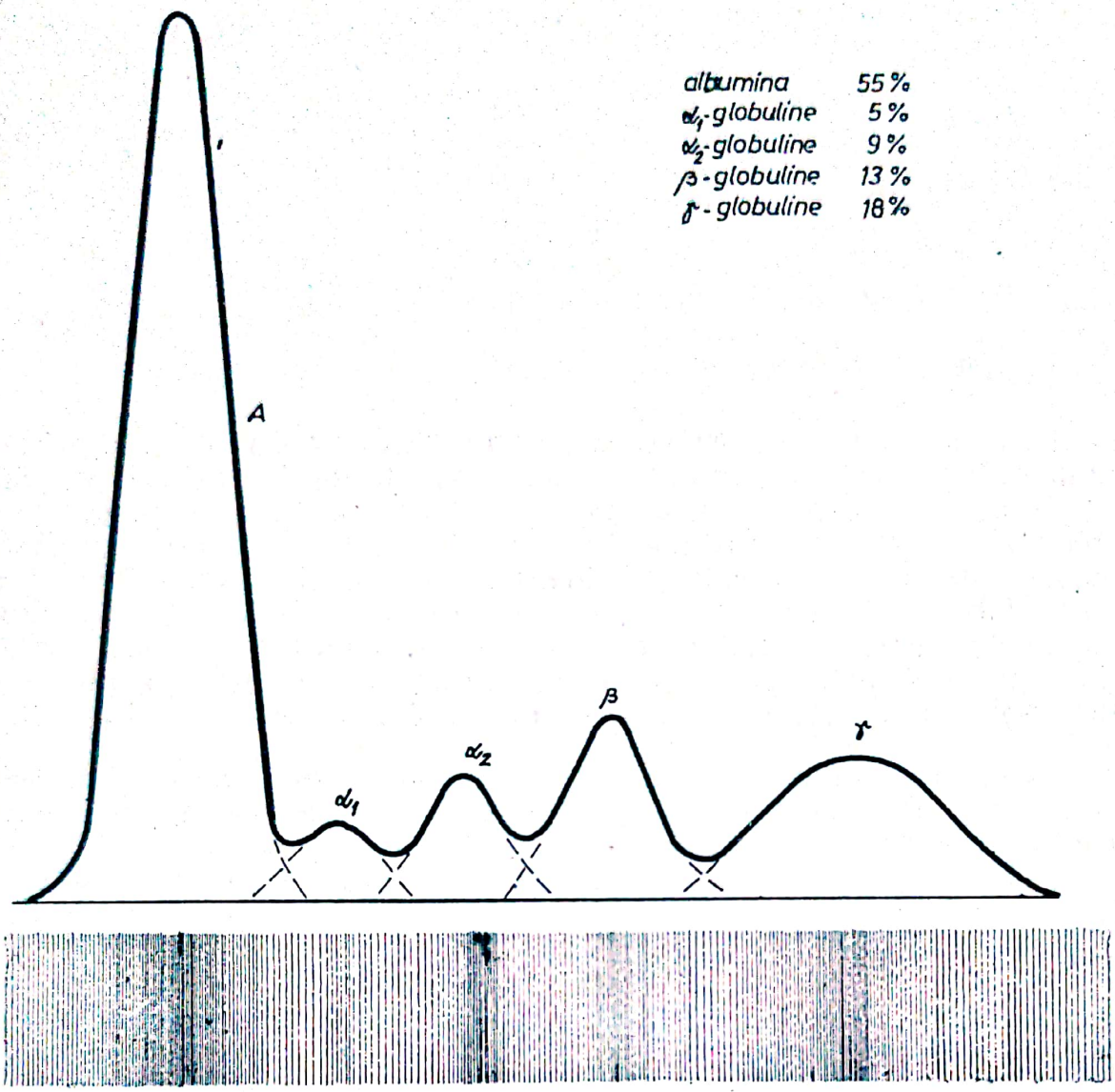
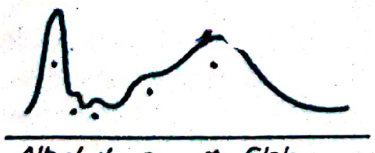


Fig. 1.10. Curba caracteristică a „picurilor" serului normal înregistrate densitometric după banda electroforezei pe hîrtie.

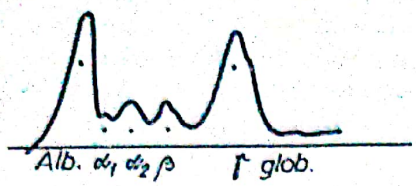


Ciroza hepatică

Fracțiunea	g/100 ml ser	% din proteine
Proteine	6,2	100
Albumine	2	32,6
α_1 globuline	0,2	4
α_2 globuline	0,4	6,4
β globuline	0,8	12,3
γ globuline	2,8	44,7

Fig. 1.11. Fracțiunile electroforetice în ciroza hepatică.

Scanned with OKEN Scanner



Mielom multiplu

Fracțiunea	g/100 ml ser	% din proteine totale
Proteine	10.3	100
Albumine	3,4	33,4
α_1 - globuline	0,5	4,9
α_2 - globuline	0,8	7,6
β - globuline	0,9	8,6
γ - globuline	4,7	45,5

Fig. 1.12. Electroforegrama proteinelor în mielomul multiplu.

floculării care apare în ser după administrarea diverșilor reactivi. De regulă, modificările raporturilor cantitative dintre fracțiunile proteice ale plasmei sau prezența unor proteine anormale la acest nivel, rupe echilibrul coloidal plasmatic și favorizează trecerea proteinelor plasmei din stare de sol în stare de gel. Mecanismul reacțiilor din aceste teste este variabil ; în general pozitivitatea lor este pusă pe seama diminuării albuminelor, creșterii globulinelor (cu predominență fracțiunea gama), modificărilor structurale lipoproteinice, mucoproteice, sau apariției paraproteinelor ; deseori se pot intrica mai multe mecanisme.

Astfel reacția Takata este pozitivă în toate situațiile în care scad albuminele și cresc gamaglobulinele, și devine mai evidentă în cazul unei proteine anormale (Takata-proteină) din cursul bolilor hepatice.

Testul cu Tymol este determinat de starea echilibrului proteinelor plasmatice dar și de gradul de agregare a beta-lipoproteinelor macromoleculare etc.

Deși foarte discutate și criticate, susceptibile de erori care țin de numeroși factori (recoltarea sîngelui, transportul și conservarea plasmei, erori de tehnică, nespecificitate etc.), testele de labilitate serică se bucură de o largă utilizare fiind ușor de efectuat, suficient de sensibile, pozitive relativ precoce într-o serie de afecțiuni.

Exprimarea testelor de disproteinemie se face prin semne convenționale (—, + etc.) sau cifric dar trebuie ținut cont de faptul că în laboratoare se pot utiliza diverse variante de tehnici, de aceea este necesar ca în interpretarea rezultatelor să se ia în considerare datele proprii ale laboratorului, cu excepția celor care au o codificare recunoscută.

Testele de disproteinemie sînt pozitive în :

— bolile de ficat : hepatite acute, hepatite cronice, ciroze hepatice, ictere prin colostază, precum și în toate suferințele primare sau secundare hepatice (cancer hepatic, insuficiență cardiacă etc.) care interesează parenhimul și/sau mezenhimul acestui organ ;

— infecții acute (pneumonie, mononucleoză infecțioasă, viroze etc.) sau cronice (tuberculoză, lues, infecții de focar etc.) ;

— tumori sau procese neoplazice (boala Hodgkin, plasmocitom, leucoze etc.) ;

— boli cu mecanisme imunobiologice ;

Scanned with OKEN Scanner

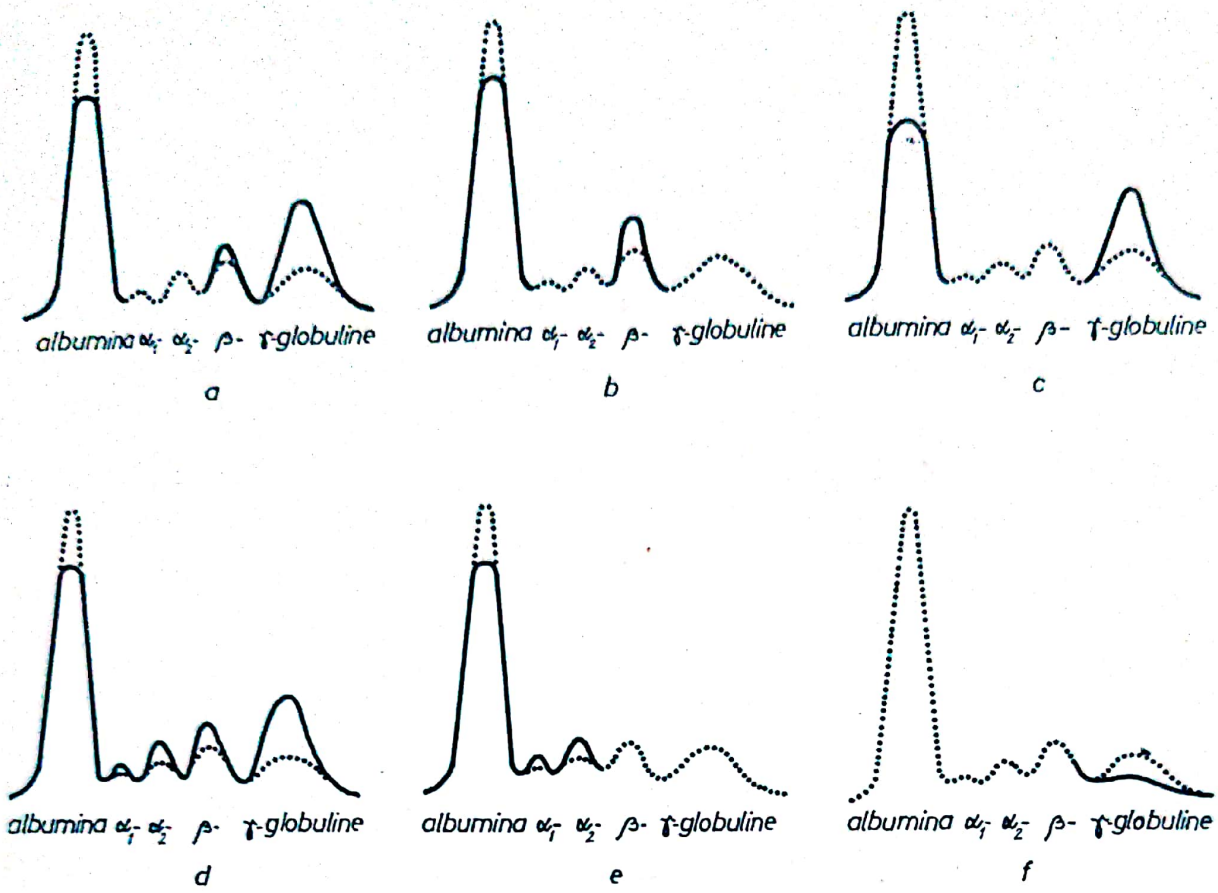


Fig. 1.13. Diagrama electroforetică a unor seruri patologice (curba punctată — serul normal:

a) hepatopatie cronică ; *b)* hiperlipemie, hepatopatii ; *c)* colagenoze, inflamații cronice ; *d)* endocardită bacteriană subacută, limfogranulom ; *e)* boli infecțioase — fază acută ; *f)* hipogamaglobulinemie.

— distrugeri tisulare mari, endocrinopatii, uremii, diabet, gangrene etc. ;

— boli renale — nefrite și nefroze ;

Subliniem faptul că testele de disproteinemie trebuie analizate și interpretate cu mare prudență, în ansamblul clinic, ele constituind doar un element de orientare (și nu de diagnostic) în cadrul unei anumite constelații sau tip de afecțiune (tabel nr. I.7).

Fracțiunile imunoelectroforetice. Imunoelectroforeza este o metodă analitică de evidențiere a componentelor unui amestec proteic antigenic cu ajutorul căreia constituenții amestecului pot fi definiți prin mobilitatea lor electroforetică cît și prin specificitatea antigenică.

Metoda cea mai des folosită, a lui Grabar și Williams avînd ca suport gelul de agar, permite o relevare imunochimică a diverselor fracțiuni proteice.

Pentru punerea în evidență a acestor fracțiuni se folosesc imunoseruri — poli sau monovalente — care au proprietatea de a reacționa specific cu una sau mai multe din componentele proteice conținute în plasma de cercetat.

Pe suportul de geloză se petrece o reacție de tip antigen/anticorp între antigenul plasmatic și imunoser (anticorp), care se evidențiază după

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. 1.7

Constelațiile testelor de disproteinemie într-o serie - tip de afecțiuni comparativ cu serul normal

Tip / Valori normale	Proteine totale 6—8 gr% ml ser	Albumine 4,5—5,5 gr% ml ser	Albumine / Globuline 1,5	VSE 4/10	Electroforeza	Takata Ara —	Banda Weltman 2—6	Timol uML 0—6	Cadmiu —
Inflamație acută	N	↓	<1,5	↑↑↑	↓ Alb ↑ $\alpha_1 - \alpha_2$	—	scurtată (1—4)	—	+
Inflamație cronică	N	(↓↓)↓	<1,5	(↑↑)↑	↓ Alb ↑ γ	—	← N →	—	±
Sindrom nefrotic	↓	↓↓↓↓	<1	↑↑↑	↓ Alb	±(50%)	scurtată	±	+
Hepatită acută	N (↓)	↓	<1,5	(N) ↑	↓ Alb ↑ β — γ	+ (50%)	lărgită	+ (95%)	+ (70%)
Ciroză hepatică	↑	↓↓↓↓	<1,5	↑↑	↓ Alb ↑ Glob	+ (60%)	lărgită	±	+ (90%)
Icter mecanic	N	N (↓)	<1,5	↑(↑↑)	↓ Alb ↑ Glob.	—	N (scurtată)	—	+ (70%)
Plasmocitom β	↑	↓	<1,5	↑↑↑	↓ Alb ↑ β	+	N (lărgită)	—	+ sau —
Plasmocitom γ	↑	↓	<1,5	↑↑↑	↓ Alb ↑ γ	+	lărgită	—	—
Tumori maligne	N (↓)	↓↓	<1	↑↑↑	↓ Alb ↑ Glob	+ sau — —	scurtată	—	— sau N

N = normal
↑ = crește
↓ = scade
+ = pozitiv în 50 % din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

un interval de 24—48 ore prin apariţia unor arcuri de precipitare ce pot fi colorate cu coloranţi obişnuiţi ai proteinelor.

Imunoelectroforeza a adus o contribuţie importantă la caracterizarea diferitelor sisteme antigen-anticorp, datorită gradului înalt de specificitate şi sensibilitate a reacţiilor imunologice. Cea mai studiată mixtură antigenică este plasma umană, în care imunoelectroforeza a permis identificarea unor componente care nu au putut fi puse în evidenţă prin alte tehnici : de la 5 benzi în electroforeza uzuală la 30 sau chiar mai multe arcuri de precipitare prin imunoelectroforeză, fiecare reprezentînd o componentă antigenică specifică.

Liniile de precipitare identificate prin imunoelectroforeză se pot clasifica, în ordine de la anod la catod, astfel (fig. nr. 1.14) :

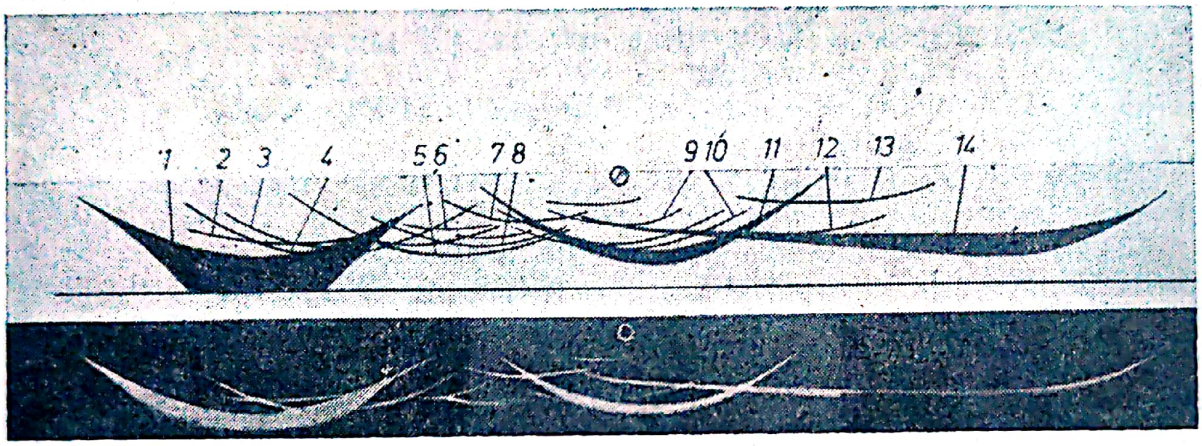


Fig. 1.14. Diagrama imunoelectroforetică cu arcurile de precipitare caracteristice întîlnite în serul normal:

1. albumine ; *2.* α_1 — lipoproteine ; *3.* α_1 — antitripsină ; *4.* α_1 — glicoprotenie ; *5.* α_2 — glicoproteine ; *6.* α_2 — lipoproteine ; *7.* α_2 — macroglobuline ; *8.* — ceruloplasmină ; *9.* β_1 — lipoproteină ; *10.* β_1 — proteine ; *11.* β_1 — transferină ; *12.* β_2 — A (IgA) ; *13.* β_2 — M (IgM) ; *14.* γ — globuline (IgG).

— Zona albuminelor cuprinde fracţiunile albumină şi prealbumină. Albumina reprezintă mai mult de 50% din proteinele serice umane şi se prezintă sub forma unui arc simetric ; în anomalii genetice sau cînd albumina este cuplată cu bilirubina, cu diverse medicamente etc., se poate observa un arc asimetric.

Nivelul scăzut al acestei fracţiuni se întîlneşte în afecţiuni hepatice grave, glomerulonefrită, enteropatii, infecţii, malnutriţii.

Prealbumina reprezintă un arc simetric ce intersectează parţial arcul de precipitare a albuminei, hipoalbuminemie întîlnindu-se în afecţiuni hepatice, necroza ţesuturilor tisulare, aport deficitar în proteine etc.

— Zona alfa-1 globulinelor conţine diferiţi constituenţi dintre care mai importanţi sînt : alfa-1 antitripsina, alfa-1 glicoproteina (acidă) şi alfa-1 lipoproteina.

Fracţiunea alfa-1 antitripsinică (sinonimă cu seromucoidul) reprezintă arcul cel mai intens al zonei, fiind utilizat ca ghid în orientarea celorlalte linii. Funcţiunea ei biologică constă în inhibarea acţiunii tripsinei şi chimotripsinei, protejînd astfel ţesuturile de efecte proteolitice. Creşte în bolile inflamatorii acute şi cronice, stress, tumori maligne, anomalii hematologice şi scade în emfizem pulmonar, afecţiuni hepatice severe, sindrom nefrotic, caşexie, malnutriţie. Alfa-1 glicoproteina acidă

Scanned with OKEN Scanner

sinonimă cu orosomucoidul, prezintă un arc fin ce poate intersecta albumina și antitripsina.

— Zona alfa-2 globulinelor este zona cea mai eterogenă conținînd aproximativ 12 componente, dintre care mai importante sînt alfa-2 macroglobulina, haptoglobina și ceruloplasmina.

Fracțiunea alfa-2 macroglobulinică suferă oscilații semnificative în funcție de vîrstă (în perioada neonatală se găsește în concentrații asemănătoare adultului, crește peste cifrele întîlnite la adulți între 2—4 ani, pentru ca la 10 ani să revină la nivelul vîrstei adulte). Valori ridicate ale alfa-2 macroglobulinei se întîlnesc în sindromul nefrotic, în glomerulonefrita acută (în special la copii), boli alergice etc.

Haptoglobina formează complexe cu hemoglobina, astfel încît nu poate fi excretată în urină ; crește în anemiile hemolitice, în hepatita acută, ciroză hepatică, inflamații și necroze ale țesuturilor.

Ceruloplasmina scade în boala Wilson, sindromul nefrotic, hipoproteinemii, anemii, hepatite, nefroze și crește în bolile inflamatorii, tumori maligne și în leucemii.

— Zona betaglobulinelor este reprezentată de transferină, hemopexină și sistemul complementului.

Transferina denumită și siderofilină are rolul de a transporta ionii ferici (Fe^{+++}) de la nivelul mucoasei intestinale la organele de depozit. Descreșteri se întîlnesc în hipoalbuminemii, bolile inflamatorii acute și cronice, sindromul nefrotic, iar creșteri în hepatita acută, anemii, hemoragii.

Complementul reprezintă un sistem termolabil avînd capacitatea de a se lega nespecific la diferite complexe antigen-anticorp. Din cele 9 componente, cea mai importantă este cea definită prin C_3 (sinonimă beta-1-C-globulină) existentă numai în serul proaspăt, cu rol deosebit în procesele inflamatorii, imunoalergice, stress, infecții, colagenoze, contracția musculară, reacții citolitice etc.

— Zona gamaglobulinelor, cea mai lentă în migrarea electroforetică, cuprinde fracțiunile imunoglobulinice IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.

Imunoglobulinele sînt alcătuite din lanțuri polipeptidice cu greutate moleculară mare (H-heavy) și lanțuri cu greutate moleculară mică (L-light) legate prin punți disulfidice, fiecare din aceste lanțuri cuprinzînd o parte variabilă (V) și o parte constantă (C) (fig. nr. 1.15, 1.16).

Imunoglobulinele IgG au origine plasmolimfocitară, se găsesc în cantități mult superioare celorlalte fracțiuni și constituie suportul principalilor anticorpi din organism ; IgA (γ A) au aceeași origine și sînt secretate prin sucuri digestive, lacrimi ; IgM (γ M) predomină în lichidele intravasculare și conțin în special anticorpi neinfecțioși (aglutinine antiRh, aglutinine la frig, properdina etc.).

Evidențierea paraproteinelor (proteine atipice).

— Macroglobulinemia (boala lui Waldenström) se caracterizează printre altele printr-o mare cantitate de globuline macromoleculare care migrează cu fracțiunile beta sau gama și descriu linii diferite de precipitare (fig. nr. 1.12).

— Mielomul plasmocitar (Kahler) poate fi de tip alfa, beta, gama și se caracterizează prin modificări ale testelor de labilitate serică și creșterea electroforetică a uneia din cele trei fracțiuni.

Scanned with OKEN Scanner

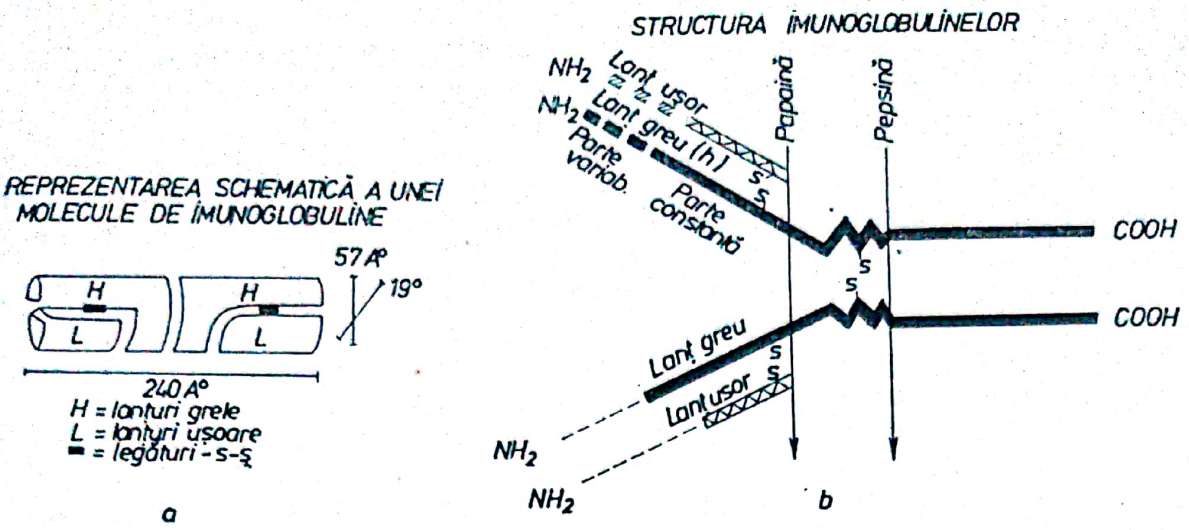


Fig. 1.15. Reprezentarea schematică a unei molecule de imunoglobuline.

— Crioglobulinemia este caracterizată prin existența unei globuline care precipită în serul păstrat la rece (+4°) și se redizolvă la cald. Crioglobulinele se întîlnesc în mielom, disproteinemii, ciroze, endocardită lentă, lupus eritematos diseminat, periarterită nodoasă etc. și migrează, de regulă, cu fracțiunea gama ; s-au descris și crioglobulinemii idiopatice.

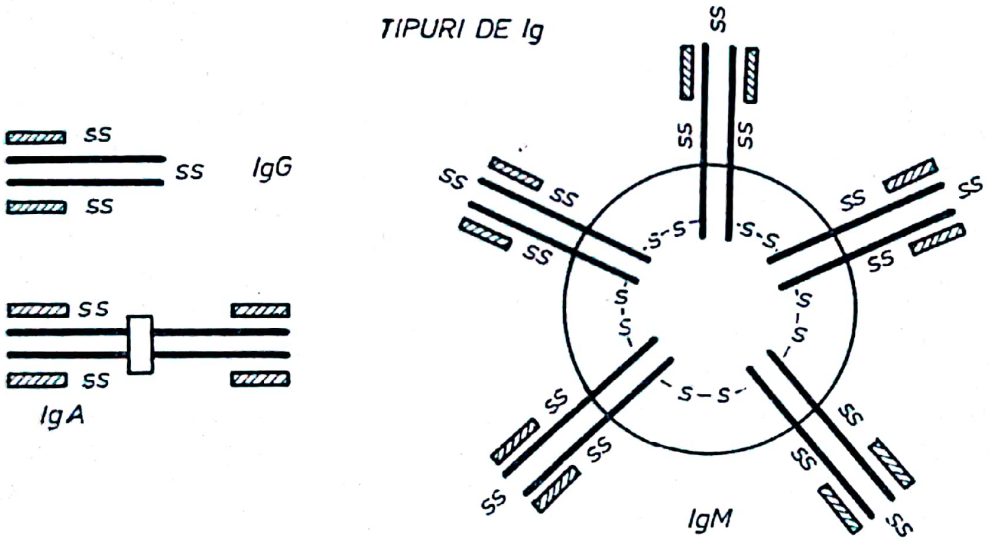
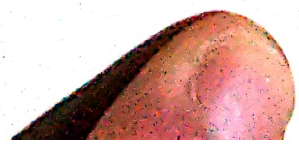


Fig. 1.16. Tipuri de imunoglobuline.

— Proteinele Bence-Jones au greutate moleculară relativ mică, fapt ce explică filtrarea lor glomerulară ; migrează electroforetic între fracțiunile beta și gamaglobulină.

Fibrinogenemia (normal între 3—5 gr ‰) reprezintă de asemenea un test util în explorarea metabolismului proteic, în cadrul marilor modificări pe care acest component le poate suferi (vezi și „Explorarea funcțională a sîngelui").

Determinarea constituenților azotați ai plasmei, în special a substanțelor care alcătuiesc grupul mare al azotului neproteic — uree, creatină, creatinină, acid uric, amoniac, aminoacizi — reprezintă indi-



Scanned with OKEN Scanner

catori prețioși în investigarea metabolismului proteic ; analiza lor ilustrează curentul dublu — nutritiv și excretor — plasma fiind locul de încrucișare (vezi „Explorarea funcțională a rinichiului").

Explorarea metabolismului proteic trebuie dusă pînă la analiza aminoacidemiei globale sau a fiecărui aminoacid în parte, manifestările și deficitele corespunzătoare depinzînd atît de procesele metabolice generale cît și de funcția la care aceștia iau parte.

Cele mai multe din tulburările aminoacizilor se realizează prin blocarea metabolismului enzimatic, rezultînd o serie de boli cum sînt : oligofrenia fenilpiruvică, alcaptonuria, tirozinoza, albinismul, cistinuria, cistinoza, sindromul Fanconi, boala Wilson etc.

Explorările de laborator se efectuează cu tehnici speciale în unități profilate, alături și concomitent cu celelalte tehnici de explorare a metabolismului proteic ; pentru elucidarea detaliilor se cere practicarea cromatografiei serice și urinare, determinarea unor enzime în umori, marcarea aminoacizilor cu izotopi radioactivi și urmărirea turnoverului lor etc.

Bilanțul azotat poate completa investigația metabolismului proteinelor. În acest scop se determină cantitatea de azot introdusă prin alimentație și cea eliminată, diferența dintre ele reprezentînd tocmai azotul care participă la reacțiile metabolice ale organismului. Cînd între N ingerat și cel eliminat (digestiv și urinar) se stabilește un echilibru, organismul se află în bilanț azotat echilibrat ; cînd pierderile de azot sînt mai mici decît aportul, bilanțul este pozitiv, iar cînd pierderile depășesc aportul bilanțul este negativ, indiciu al unui hipercatabolism.

Explorările metabolismului proteic se pot completa cu determinări hormonale, hepatice, renale, sanguine (V.S.H., hematocrit, volumul plasmatic etc.) în funcție de caracterul clinic al bolii.

În practică, pentru orientare se determină la început proteinemia și fracțiunile sale, se efectuează cîteva teste de disproteinemie (tymol, Gross, Takata-Ara, Kunkel, V.S.H. etc.), se determină principalii componenți azotați ai catabolismului proteic (uree, creatinină) se efectuează o electroforeză ; ulterior explorarea se aprofundează pînă la depistarea cauzei (cauzelor) sau mecanismului care stă la baza unor tulburări proteice (imunoelectroforeza, aminoacidemie, explorări enzimatice, genetice etc.).

EXPLORAREA METABOLISMULUI LIPIDIC

Lipidele reprezintă grupul eterogen al compușilor organici ce conțin în structura lor acizi grași sau pot forma esteri cu aceștia.

În organism lipidele pot fi : de constituție, de depozit și circulante, ultima categorie fiind cea explorată în mod curent.

În privința valorilor normale ale lipidelor plasmatice, deși s-au stabilit pe baze statistice anumite medii și limite, nu există o unitate de vederi, de aceea interpretarea unei fracțiuni lipidice trebuie făcută în strînsă corelare cu celelalte fracțiuni și bine înțeles cu tabloul clinic general ; se admit următoarele valori (tabel nr. I.8).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. I.8

Valori normale ale lipidelor plasmatice

Fracțiunea lipidică	mg/100 ml		Procente din greutatea lipidelor totale	mM/l	Acizi grași din compoziția fracțiunii lipidice (valori medii)	
	Valori medii	limite	Valori medii	Valori medii	mg/100 ml	mEq/l
Acizi grași liberi (AGL)	15	5—25	2,5	0,59	15	0,59
Trigliceride	95	50—150	15,8	1,06	89	3,18
Fosfolipide	210	160—260	35,0	2,70	150	5,40
Colesterol liber	40	40—50	7,5	1,16	—	—
Colesterol esterificat	220	140—250	39,1	3,62	100	3,62
Total lipide	600	500—750	100	9,13	354	12,81

Colesterol total = colesterolul liber + colesterolul din esteri (40+140 = 180) are limite între 150 și 280 mg/100 ml.

Odată cu înaintarea în vîrstă și limitele superioare sînt mai ridicate : astfel colesterolul total poate ajunge la 280 mg%, trigliceridele la 180 mg%, etc.

La nivelul hepatocitului, lipidele plasmatice se pot combina cu anumite proteine (apoproteine) și astfel dobîndesc noi proprietăți fizico-chimice devenind solubile în mediul apos sub forma macromoleculelor lipoproteice. În funcție de raportul diferitelor componente lipidice care intră în aceste complexe și de structura apoproteinei, s-au făcut o serie de clasificări, ținînd cont mai ales de migrarea lor electroforetică și comportamentul la ultracentrifugare (tabel nr. I.9).

Lipoproteinele — macromolecule formate din lipide legate de proteine — reprezintă forma cea mai importantă a lipidelor de transport alături de chilomicroni și acizii grași liberi fixați pe albumine.

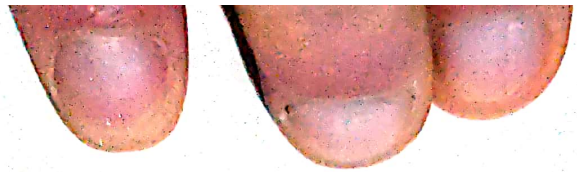
Lipoproteinele cu densitate mare — HDL — alfa lipoproteine conțin cantități importante de proteine și fosfolipide, transportă cca. 20—30% din lipidele plasmei ca fosfatide și steride și au rol în metabolizarea colesterolului ; s-au evidențiat subfracțiuni ale acestor lipoproteine dense notate cu HDL_1, HDL_2 și HDL_3.

Lipoproteinele cu densitate foarte mică — VLDL — prebetalipoproteine au în compoziția lor o cantitate importantă de trigliceride, de origine endogenă (ficat, intestin subțire) și dau caracterul lactescent al serului ; ele transportă cca 15% din lipidele plasmatice.

Lipoproteinele cu densitate mică — LDL — betalipoproteine au în compoziția lor o cantitate mare de colesterol esterificat și transportă cea mai mare parte din colesterolul plasmei.

Patologia lipidelor cuprinde totalitatea tulburărilor primare sau secundare care se petrec în organism din momentul absorbției pînă la degradarea lor finală, cel mai frecvent deosebindu-se tulburări ale lipidelor sanguine (circulante) și tulburări de depozitare ale acestora.

Scanned with OKEN Scanner



Tabelul nr. 1. 9

Fracţiile lipoproteice serice în funcţie de migrarea electroforetică şi ultracentrifugare

Fracţiunea electroforetică (în ordinea vitezei de migraie)	Sinonime (funcţie de comportamentul la ultracentrifugare)	Valoarea procentuală a princip. constituenţi				
		Proteine %	Lipide totale %	Fracţiuni lipidice (% din lipide totale)		
				Trigliceride	Colesterol şi esteri de colesterol	Fosfolipide
Alfa lipoproteine	Lipoproteine cu densitate mare (HDL)	50	50	11	39 (din care colesterol 26 iar acizi graşi 13)	50
Prebeta lipoproteine	Lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL)	10	90	60	19 (colesterol 15, acizi graşi 4)	21
Betalipoproteine	Lipoproteine cu densitate joasă (LDL)	20	80	10	60 (colesterol 40, acizi graşi 20)	30
Chilomicroni	Particule primare	2	98	86	6	8

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.10

Tipuri de hiperlipemie (după Fredrickson)

Tip	Modificări ale fracțiunilor electroforetice	Modificări ale lipidelor		Raport colesterol/ trigliceride	Aspectul plasmei răcite	Cauze (pentru hiperlipoproteinemiile secundare)
		Colesterol	Trigliceride			
I	Hiperchilomicronemie	normal (crescut)	foarte crescute	0,2 adeseori 0,1	Smîntînos, infranatant clar	Diabet zaharat dezechilibrat, pancreatită, lupus eritematos diseminat, disglobulinemii, etilism.
IIa	Hiperbeta	mult crescut	normale	2	Clar	Diabet zaharat dezechilibrat, hipotiroidism, sindrom nefrotic, mielom multiplu, icter obstructiv, porfirie, maladie Waldenström
IIb	Hiperbeta + creșterea prebeta	mult crescut	crescute	variabil de regulă (obișnuit 1)	Clar sau ușor opalescent	
III	Aspect de „beta lată" (betalipoproteine care flotează)	mult crescut	crescute	1 (sau apropiat de 1)	De regulă opalescent	Diabet zaharat dezechilibrat, hipotiroidism, disglobulinemii
IV	Hiperprebeta	normal (moderat crescut)	mult crescute	0,3—0,7	Opalescent pînă la lactescent	Diabet zaharat dezechilibrat, sindrom nefrotic, hipotiroidism, disglobulinemii, pancreatite cronice, insuficiență renală cronică, etilism acut, obezitate, medicamente (cortizon, anticoncepționale).
V	Creșterea chilomicronilor și a fracțiunii prebeta	crescut	mult crescute	0,15—0,4	Lăptos, infranatant opalescent	Diabet zaharat dezechilibrat, pancreatite cronice, etilism acut.

Scanned with OKEN Scanner

1) Tulburările lipidelor sanguine se prezintă fie sub formă de hipolipemii fie sub formă de hiperlipemii, ambele primare sau secundare.

Hipolipemiile primare sînt afecțiuni care au la bază un deficit genetic (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia familială, deficitul de alfa-1-lipoproteine) iar cele secundare se întîlnesc în denutriție, anemie severă, hipertiroidism, postoperator.

Hiperlipemiile reprezintă expresia unui dezechilibru între formarea lipoproteinelor și îndepărtarea lor din circulație și pot fi de asemenea primare și secundare.

Hiperlipemiile primare, formele cel mai frecvent întîlnite în patologia lipidică, se împart în cinci tipuri în funcție de o serie de trăsături relativ specifice fiecăruia dintre aceste tipuri (tabel nr. I.10, I.11, fig. nr. 1.17).

Tip I (hiperchilomicronemia familială, hiperlipemia esențială), boală familiară rară, care are la bază un deficit în activitatea lipoproteinlipazei generată de o alelă mutantă autosomală.

Tip II (hipercolesterolemia familială esențială, hiperbetalipoproteinemia), boală înnăscută caracterizată prin creșterea concentrației plasmatice a betalipoproteinelor, în cadrul acestui tip cunoscîndu-se două subtipuri : II a — în care creșterea lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) este singulară și II b — în care în paralel cresc și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL).

Tip III, „Broad beta" (beta largă), boală cu frecvență mai rară caracterizată prin prezența într-o cantitate decelabilă a unor lipoproteine cu densitate foarte joasă, anormale (beta-VLDL). Hiperlipemia de însoțire este reprezentată de hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, observîndu-se o mobilitate electroforetică anormală a fracțiunii beta. Tipice sînt xantoamele cu localizare palmodigitală de culoare galbenă (boala „palmele galbene") precum și alte tipuri de xantoame.

Tip IV, hiperprebetalipoproteinemia familială, este una din lipoproteinemiile cu mare frecvență caracterizată prin creșterea concentrației plasmatice a VLDL. Deoarece aceste lipoproteine prebeta sînt predominant de origine hepatică iar creșterea lor este indusă prin dietă hiperglucidică, acest tip a fost denumit „carbohidrat indus" sau „endogen". Tabloul clinic cuprinde manifestări xantomatoase, tulburări cardiovasculare, obezitate, hepatosplenomegalie, dureri abdominale, pancreatită. Colesterolul seric este aproape normal în timp ce trigliceridele cresc mult.

Tip V, hiperlipemia familială mixtă, boală rară caracterizată prin creșterea concentrației plasmatice a VLDL concomitent cu prezența chilomicronilor în condiții „à jeun". Deși există asemănări clinico-biochimice și genetice între tipul IV și V, deosebirea apare prin scăderea activității lipoproteinlipazei și a incidenței aterosclerotice în cadrul ultimului tip.

Hiperlipemiile (hiperlipoproteinemiile) secundare apar în boli cu un cadru nosologic bine precizat, ca de ex. : diabet zaharat, boli endocrine, boli renale, gută, boli hepatobiliare, unele disglobulinemii, unele porfirii, pancreatite cronice, intoxicații (alcoolice, cu vitamina D etc.).

Dereglările colesterolului se întîlnesc cel mai frecvent sub formă de creșteri peste valorile considerate ca normale, realizînd hipercolesterolemii care pot fi esențiale sau secundare

Scanned with OKEN Scanner

Hipercolesterolemia esențială (familială, xantomatoza) este o boală ereditară, transmisă printr-o genă autosomală dominantă, caracterizată prin creșteri mari ale colesterolului plasmatic și apariția de xantoame în diferite țesuturi. Nivelul colesterolului poate atinge valori impresionante — peste 800 mg% — și se asociază cu creșteri ale fosfolipidelor trigliceridelor și beta-lipoproteinelor (vezi „hiperlipemia tip II").

Hipercolesterolemiile secundare se întîlnesc în ateroscleroza umană, diabetul zaharat, obezitate, hipotiroidii, azotemii cronice, sindrom nefrotic; în aceste boli se constată, de regulă, modificări ale raportului beta lipoproteine/alfa lipoproteine prin creșterea fracțiunii β-lipoproteice.

Creșterea concentrației colesterolului total peste 300 mg% este considerată ca fiind mai puțin gravă, dacă o fracțiune a sa importantă este legată de lipoproteinele alfa. Astfel în ateroscleroză și la coronarieni crește fracțiunea beta-lipoproteică și scade fracțiunea alfa, ultima pînă la valori reduse — 9%.

Hipocolesterolemiile, deși mai rar întîlnite, pot să existe ca boli de-sine-stătătoare — colesteroloza familială — sau ca manifestări secundare ale altor boli: anemii, hipertiroidism, infecții grave, caşexii.

2. Tulburările de depozitare ale lipidelor mai sînt cunoscute și sub numele de tezaurismoze, dislipoidoze sau „reticuloze metabolice", cu diverse forme și mecanisme fiziopatologice, care au la bază aproape constant o leziune biochimică enzimatică și implicații genetice.

Explorările metabolismului lipidic au crescut în importanță odată cu constatarea faptului că între nivelul seric al acestora sau al diverselor fracțiuni și incidența unor boli (cardiace, vasculare, pancreatice etc.), există o strînsă corelație.

Deși este greu de stabilit un raport direct proporțional între creșterea lipidelor serice pe de o parte, frecvența și gravitatea bolilor respective pe de altă parte, acesta rămîne totuși un indice de corelație cu semnificație majoră.

Pentru determinarea lipidelor plasmatice sau/și a produșilor rezultați din metabolismul acestora se va preleva sînge dintr-o venă, după o perioadă de 10—12 ore post, evitîndu-se hemoliza; este recomandabil ca pacientul să fi avut un regim alimentar echilibrat timp de cîteva zile înainte de prelevare.

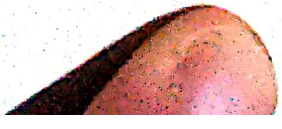
Deoarece lipidele plasmei se găsesc legate de proteine este necesar ca, pentru dozare, acestea să fie extrase printr-unul din procedeele curente de extracție ale laboratorului (etanol-eter, cloroform, metanol etc.).

Lipidele totale reprezintă doar un test de orientare în patologia lipidelor sau a bolilor cu răsunet asupra acestora și un termen de referință sau calcul al diverselor fracțiuni lipidice.

Trigliceridele prezintă variații în funcție de vîrstă (mai crescute la vîrstnici), sex, tipul de alimentație, eforturi fizice; valori crescute se întîlnesc în hiperlipemia esențială, ateroscleroză, diabet, icterul obstructiv.

Fosfolipidele cresc în ciroze biliare, diabet, hiperlipemie esențială, nefroză, mixedem, xantomatoză, icter etc.

Acizii graşi formează, în cea mai mare parte, legături esterice cu glicerolul sau alt alcool; acizii grași liberi cresc în diabet, ateroscleroză, inaniție, stări postagresive.



Scanned with OKEN Scanner

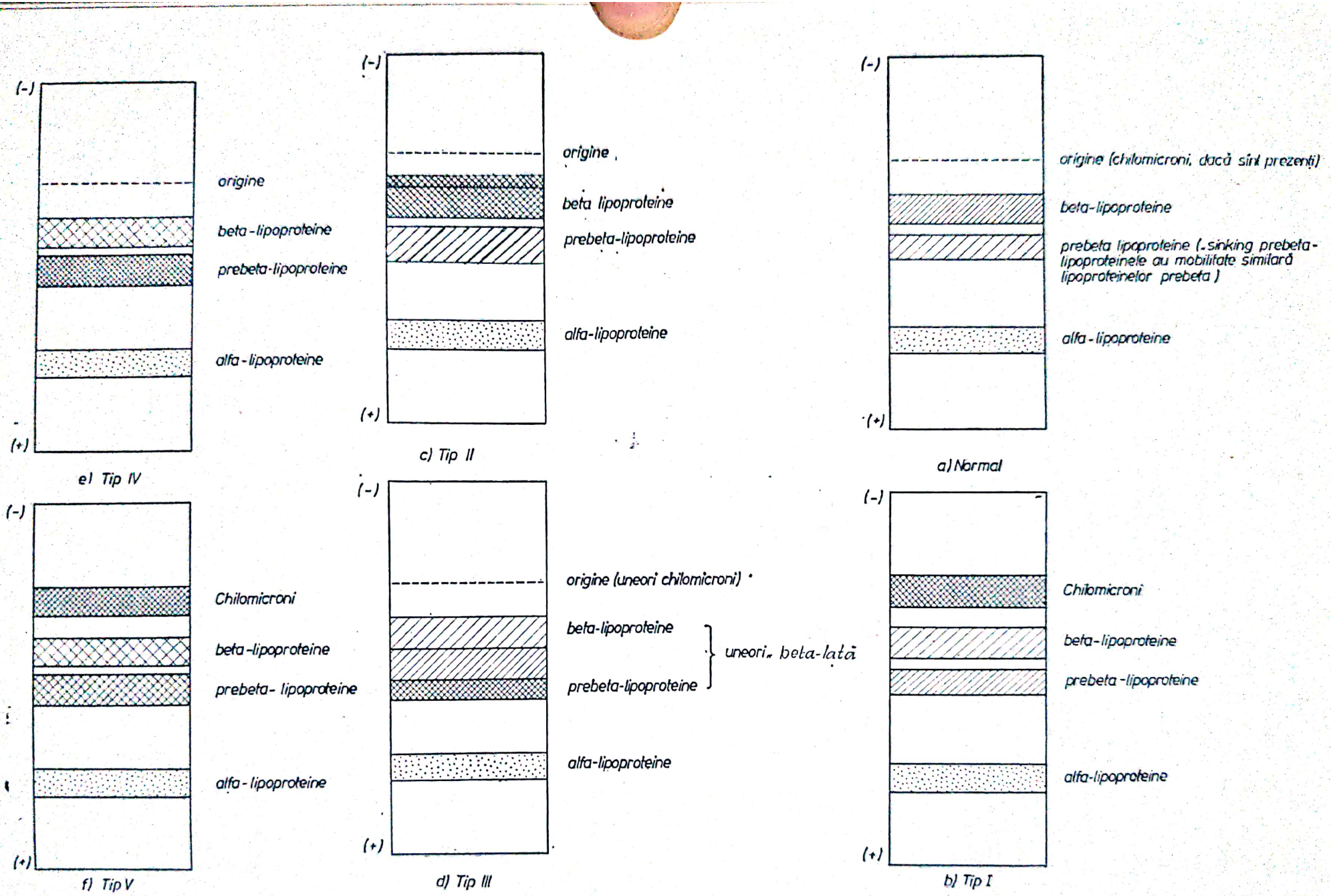


Fig. 1.17. Reprezentarea grafică a electroforegramei lipoprotei nelor din plasma subiectului normal și a subiecților cu diferite tipuri de hiperlipoproteinemie (după criteriile Fredrickson) ; explicații în text.

Scanned with OKEN Scanner

Lipoproteinele, cenapse lipidoprotidice, forma de transport a lipidelor fabricate de ficat, pot fi relativ ușor identificate cu ajutorul electroforezei (lipidogramă) ; în funcție de metoda de separare se obțin diferite fracțiuni lipoproteice, între care se poate stabili o anumită corespondență (tabel nr. I.9 și fig. nr. 1.17 a, b, c). Betalipoproteinele (fixate în zona beta-1 a globulinelor conțin în medie 20% proteine și 80% lipide (colesterol și fosfolipide) ; raportul betalipoproteină/alfalipoproteină = 2—2,5.

Prebetalipoproteinele conțin 10% proteine și cantități mari de lipide (în special trigliceride) ; alfa-lipoproteinele (situate pe electroforeză puțin înaintea alfa-1 globulinelor sau chiar la nivelul albuminelor) au valori normale de cca 30%, conțin 40—70% proteine și 30—60% lipide (colesterol și fosfolipide).

După un prînz bogat în lipide se pun în evidență cantități variabile de chilomicroni, extrem de săraci în proteine și foarte bogați în trigliceride.

Aspectul macroscopic al serului sau plasmei de repaos poate constitui un test explorator orientativ într-o serie de hiperlipoproteinemii, test ușor de efectuat în practica curentă.

— Tipul I (hiperchilomicronemia) este indicat de o plasmă de repaos care conține un guler cremos întinzîndu-se peste infranatantul clar, aspect întîlnit exclusiv în acest tip de hiperlipoproteinemie ;

— Tipul II a, cu plasma de repaos clară, care însă nu poate servi ca test absolut deoarece se mai întîlnește și în alte situații.

— Tipul II b, cu plasma de repaos clară sau ușor tulbure, nu poate fi diagnosticat exclusiv pe baza aspectului.

— Tipul III, plasma de repaos de obicei tulbure, uneori cu un guler cremos mic.

— Tipul IV, trigliceridele sînt crescute, determinînd lactescența omogenă a serului, proprie tipului IV, variabilă, mergînd de la o simplă turbiditate pînă la o lactescență puternică, dar fără să formeze vreodată guler cremos.

— Tipul V se caracterizează printr-un ser care îmbină lactescența omogenă a infranatantului (caracteristică tipului IV) cu gulerul cremos, specific tipului (tabel nr. I.11).

Explorarea metabolismului lipidic poate fi efectuată și prin teste dinamice, dintre care mai cunoscut este testul toleranței la grăsimi.

Testul de toleranță la grăsimi este folosit pentru detectarea anomaliilor latente ale metabolismului lipidic la bolnavii cu ateroscleroză (și alte afecțiuni), cu interesarea predominantă a nivelului trigliceridelor plasmatice.

Testul constă în administrarea de diferite tipuri și cantități de grăsimi pe cale orală, după care urmează determinarea lipidelor sanguine pentru a stabili timpul necesar metabolizării trigliceridelor plasmatice exogene.

La subiecții normali în repaos, curba de încărcare cu grăsimi se caracterizează printr-o creștere de 42% a nivelului lipidelor serice, maximum fiind atins după 4 ore ; la subiecții normali în activitate creșterea este mai mică — 34% —, valoarea maximă atingîndu-se după 3 ore.

Scanned with OKEN Scanner

TIP DISLIPIDEMII PRIMARE	LIPIDOGRAMA	COMPOZITIE	ASPECT PLASMA LA 4°C-12h	TRIGLICERIDE	COLESTEROL	ACIZI GRASI LIBERI	FOSFOLIPIDE
I HIPERCHILOMICRONEMIE HIPERTRIGLICERIDEMIE EXOGENA.	Pre β CHI	85%			N R $\frac{COL}{TG}$ < 0,2		N
IIa HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALA ESENTIALA.	β	46%	CLAR	N		N	
IIb HETEROZIGOT IIa	Pre β-β	46% 58%	USOR OPALESCENT			N	N
III HIPERCOLESTEROLEMIE HIPERTRIGLICERIDEMIE FAMILIALA CU XANTOMATOZA.	BROAD β	BROAD β.	OPALESCENT			N	
IV HIPERTRIGLICERIDEMIE ENDOGENA CARBONAT INDUSA.	Pre β	58%	OPALESCENT				
V HIPERTRIGLICERIDEMIE MIXTA (exo si endogena)	Pre β CHI	58% 85%	OPALESCENT				

COLESTEROL
TRIGLICERIDE
FOSFOLIPIDE
PROTEINE
CHILOMICRONI

La bolnavii ateroscleroticii curbele toleranței la grăsimile alimentare sînt mai înalte și mai prelungite. Interpretarea fiziopatologică a acestora este destul de dificilă datorită proceselor implicate în reglarea lipemiilor alimentare. Forma curbelor este determinată nu numai de viteza de dispariție a trigliceridelor exogene din sînge dar și de procesele de absorbție diferite în tubul digestiv, de viteza de sinteză și apariția în sînge a chilomicronilor, ca și intrarea în circuitul sanguin a trigliceridelor, lipoproteinelor cu densitate foarte joasă etc.

Testul de toleranță intravenoasă folosește emulsii de grăsimi înlocuitoare ale chilomicronilor avînd cam aceeași viteză de trecere prin sistemul reticulo-endotelial. În acest scop s-au preparat o serie de produse comerciale (Intralipid) care pot fi administrate intravenos fără a produce efecte secundare. Substanța se administrează dimineața, la pacienți care au postit în timpul nopții și nu au fumat. Se puncționează venele antecubitale ale ambelor brațe, una pentru injectarea emulsiei, cealaltă pentru recoltarea probelor de sînge. Acele sînt menținute în stare de funcționare prin spălare cu ser fiziologic, fără heparină. Se recoltează apoi probe de sînge pentru determinarea lipidelor plasmatice de post și a valorii martorului. Imediat se injectează intralipid (0,1 gr/kg corp) într-o singură priză și cît mai repede posibil, de obicei cu viteza de 1—3 ml emulsie pe secundă, așa încît injectarea să nu dureze mai mult de 1 minut. Se transferă sîngele în eprubete heparinizate și se păstrează pe baie de gheață ; apoi la fiecare 5 min, timp de 1/2 oră se recoltează noi probe, pe care se efectuează determinările de laborator amintite, totodată examinîndu-se și caracterul macroscopic al plasmei.

Explorarea metabolismului lipidic se completează, în funcție de caracteristicile clinice sau de cele furnizate de datele prealabile de laborator, cu determinarea corpilor cetonici sanguini (valori normale 1,5—3 mg% exprimat în acetonă) și mai ales a celor urinari (cetonurie) a căror evidențiere calitativă poate fi efectuată cu ușurință, furnizînd elemente importante în diabetul decompensat.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC ȘI ACIDO-BAZIC

APA

Apa — mediul ideal al reacțiilor biochimice, vehicul care asigură transportul și schimburile metabolice — ocupă cea mai mare masă în organism reprezentînd 2/3 (55—75%) din greutatea corporală (fig. 2.1).

Bogăția în apă a organismului este în funcție de vîrstă, sex, adipozitate (Tabel nr. II.1) precum și de țesutul explorat : țesutul nervos conține aproximativ 82—85% apă, plămînul, cordul și rinichiul aproximativ 75—80%, osul 30%, iar dintele 10% (fig. 2.2).

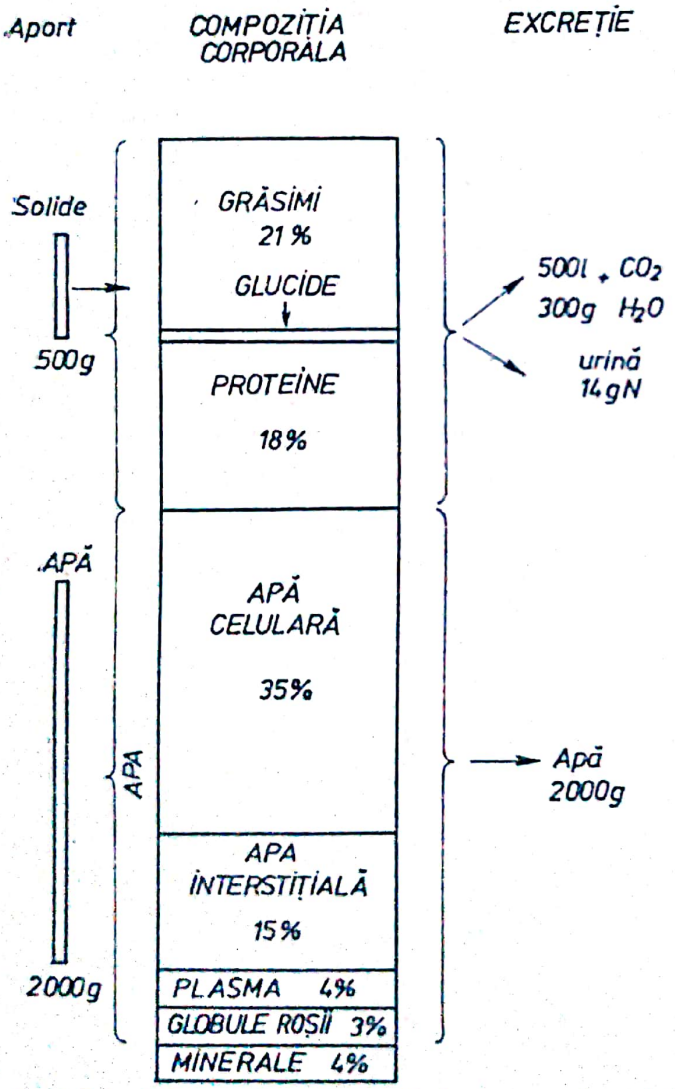


Fig. 2.1. Compoziția schematică a organismului din care se vede ponderea apei.

O noțiune capitală care se impune în explorarea hidrică este repartizarea sa pe sectoare :

a) Sectorul intracelular care conține 30—35 litri apă (45—50% din greutatea corporală) ;

b) Sectorul extracelular, în constituția căruia apa se află în proporție de 20% din greutatea organismului și care este împărțit de membrana capilară în două compartimente :

— Compartimentul intravascular (5%) din greutatea corporală (3,5 litri), format din apa plasmatică, este compartimentul cu cea mai activă circulație, prin intermediul său fiind conduse lichidele spre interstițiu și țesuturi și eliminați cataboliții sau excesul de lichide ; explorarea acestui sector, ușor de efectuat, reprezintă un indicator prețios pentru stu-

diul dinamicii hidroelectrolitice a organismului ;

— Compartimentul interstiţial (15% din greutatea corporală, 10—12 litri) cuprinde apa situată între membrana celulară şi capilară, reprezentînd, împreună cu apa intravasculară, o unitate funcţională în cadrul sectorului extracelular (fig. 2.3).

Tulburările echilibrului hidroelectrolitic se pot prezenta sub două mari aspecte :

a) Bilanţul hidric negativ ce realizează sindroamele de deshidratare ;

b) Bilanţul hidric pozitiv ce realizează sindroamele de hiperhidratare.

Fiecare din aceste sindroame poate fi extracelular, celular sau global ; deseori se întîlnesc şi diverse asocieri realizînd tulburări mixte (tabelul II. 2).

Tabelul nr. II. 1

Variaţiile apei totale în raport cu vîrsta, adipozitatea şi sexul

Bărbat adult normoponderal	60%
Bărbat adult cu adipozitate moderat crescută	50%
Femeie adultă normoponderală	50%
Femeie adultă cu adipozitate crescută	40%
Copil mai mare de doi ani	70%
Nou-născut	80%

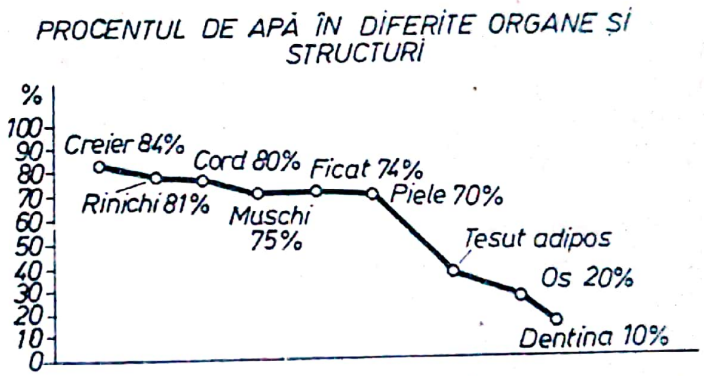


Fig. 2.2. Procentul de apă în diferite organe şi structuri.

Deshidratarea extracelulară este consecinţa unei mari pierderi de sare, urmată secundar de pierderi ale apei extracelulare : scăderea Na plasmatic face ca parte din apă să se piardă pe cale renală, iar o altă parte să pătrundă în sectorul celular.

Sindromul se întîlneşte în restricţii cloruro-sodice prelungite, pierderi digestive (vărsături, aspiraţii gastrice şi intestinale, fistule intestinale, diarei), pierderi cutanate, traumatisme, operaţii, transsudate, exsudate, nefroză, insuficienţă suprarenală etc. Cu timpul pierderea sării din sectorul extracelular duce la fuga apei în celule, iar deshidratarea extracelulară se asociază cu hiperhidratarea celulară.

Examenele de laborator pot pune în evidenţă scăderea apei extracelulare, hemoconcentraţie (hematocrit crescut, hiperproteinemie, etc.), scăderea presiunii osmotice şi a natriuriei.

Deshidratările extracelulare pot îmbrăca trei forme distincte : hipertone, normotone şi hipotone. Deshi-

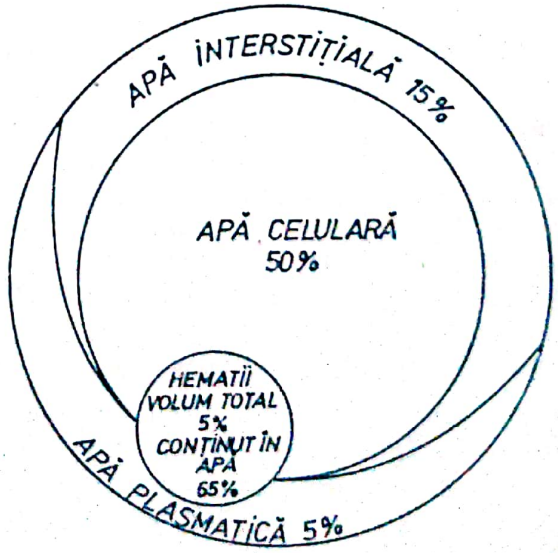


Fig. 2.3. Sectoarele hidrice.

Tabelul nr. II. 2

Clasificarea tulburărilor echilibrului hidroelectrolitic.

I. Deshidratări	— extracelulare
	— celulare
	— globale
II. Hiperhidratări	— extracelulare
	— celulare
	— globale
III. Tulburări mixte	— hiperhidratare extracelulară cu deshidratare celulară
	— deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară

dratările hipertone sînt consecința pierderilor predominant hidrice, cele saline fiind în cantități foarte mici; deshidratările normo- și hipotone se caracterizează prin valori normale sau scăzute ale sodiului plasmatic, dar cu toate celelalte semne de deshidratare extracelulară: hematocrit crescut, proteine totale în cantitate mare.

Deshidratarea celulară rezultă prin pierderea predominantă a apei.

Intrări insuficiente de apă, (stenoze esofagiene, postoperator, restricții de apă), stări febrile, nefropatii, rețineri mari de sare în organism (hiperaldosteronism), diabet insipid și în general toate poliuriile. Aceste condiții sînt urmate de o hipertonie extracelulară (o stare hiperosmolară) și de mobilizarea apei din celule, realizînd o deshidratare celulară.

Explorările paraclinice evidențiază o hipertonie plasmatică tradusă prin creșterea electrolitemiei totale, în special a natremiei.

Deshidratarea globală interesează ambele sectoare, celular și extracelular și se realizează fie prin suprimarea ingestiei de lichide, fie prin pierderi hidrice exagerate (în care pierderile de sodiu sînt proporțional mai mici).

Investigația funcțională pune în evidență diminuarea volumului de apă a spațiului extracelular, hemoconcentrație, hipercatabolism proteic, hipertonie osmotică și hiperazotemie.

Formele de deshidratare pot fi asociate, intricate, pot trece prin diferite faze, evoluînd concomitent cu o hiperhidratare a celuilalt sector lichidian, fapt ce trebuie avut în vedere la efectuarea explorării.

Hiperhidratarea extracelulară reprezintă una din cele mai importante tulburări ale volumelor hidrice și a compoziției ionice a organismului și produce sindromul clinic cunoscut sub denumirea de edem, caracterizat paraclinic prin creșterea lichidelor din spațiile extracelulare.

Mecanismele patogenice care realizează hiperhidratarea extracelulară sînt multiple, de aceea și explorarea va fi diferențiată.

Hiperhidratarea extracelulară poate fi normotonă, hipo- sau hipertonă, în funcție de compoziția sa în electroliți și în special în Na^+.

— Hiperhidratarea extracelulară normotonă se caracterizează prin osmolaritate normală, cu un volum crescut al apei extracelulare; această anomalie, care rezultă din retenția izotonică de Na^+ și apă, se întîlnește în cursul administrărilor excesive de săruri fiziologice la oligurici, în insuficiența cardiacă congestivă, nefroză și ciroză.

Scanned with OKEN Scanner

— Hiperhidratarea extracelulară hipotonă este o perturbare complexă de volum și osmolaritate, în care creșterea apei interstițiale se asociază cu diminuarea electrolitemiei, în special a hiposodemiei ; se întîlnește după administrarea excesivă de apă la oligurici, în cursul unei diete cu conținut scăzut de sodiu, după paracenteze, în intervenții chirurgicale, în stadiile avansate de insuficiență cardiacă congestivă, nefroză, ciroză etc.

— Hiperhidratarea extracelulară hipertonă este caracterizată prin creșterea apei extracelulare și a Na^+, excesul de Na fiind mult mai mare decît cel de apă ; tulburarea este iatrogenă și se însoțește de o deshidratare masivă intracelulară, care afectează în primul rînd celulele nervoase.

Hiperhidratarea celulară se traduce prin acumularea unei cantități excesive de apă la nivelul țesuturilor și pentru aceasta este necesar ca alături de o ingestie crescută să existe și o deficiență în eliminarea apei.

Sindromul se întîlnește în bolile metabolice cu catabolism exagerat și hiperproducție de apă endogenă : anurii, intoxicații cu oxid de carbon și săruri cianice, acidoze, în cursul pierderilor de sare pe cale digestivă : vărsături, diarei, fistule intestinale ; în deshidratările extracelulare în care, neexistînd suportul electrolitic, apa invadează celula : hipersuprarenalism, nefroză tubulară, postoperator etc.

Spațiile hidrice sînt modificate, apa totală poate fi normală sau ușor crescută, apa extracelulară redusă, în timp ce volumul apei intracelulare este mult mărit ; de regulă se întîlnește o hiperkaliemie ca urmare a catabolismului crescut și modificărilor de permeabilitate celulară ce duc la hiponatriemie.

Hiperhidratarea globală reprezintă o intoxicație cu apă, ce interesează toate sectoarele organismului, asociată cu un deficit de eliminare (în insuficiența renală acută, la bolnavii chirurgicali prin excesul administrărilor de lichide și hipercorticosuprarenalismului postoperator etc.) ; datele de laborator evidențiază supraîncărcarea hidrică totală și hipotonia osmotică extracelulară.

Explorarea echilibrului hidric se efectuează în practica clinică prin următoarele procedee : cîntărirea bolnavului, bilanțul hidric al intrărilor și ieșirilor, al pierderilor și, cu mai mare precizie prin determinarea spațiilor hidrice.

În mod obișnuit determinările hidrice și cele electrolitice se efectuează concomitent, datele furnizate de unele constante influențînd dinamica și activitatea altora ; din considerente didactice le vom descrie separat.

Sectoarele hidrice se determină cu substanțe care trebuie să îndeplinească o serie de proprietăți generale (să nu fie toxice, să difuzeze uniform în întreg spațiul pe care-l măsoară, să nu fie metabolizate sau sintetizate de organism, să nu modifice presiunea osmotică, să nu se fixeze pe elementele figurate sau albuminele sanguine, să poată fi determinate cantitativ) și o serie de proprietăți particulare fiecărui spațiu (cele pentru spațiu vascular trebuie să aibă moleculă mare astfel ca să nu treacă prin membrana capilară ; cele pentru spațiu extracelular să traverseze membrana capilară oprindu-se la cea celulară ; cele pentru apa totală să aibă moleculă mică pentru a difuza uniform în toate spațiile).

Scanned with OKEN Scanner

În realitate nici una din substanțele utilizate nu determină cu exactitate volumul hidric dintr-un anumit sector, ci mai curînd volumul în care acesta a difuzat, preferîndu-se de aceea denumirea de „spațiu de difuziune" în loc de sector hidric.

1. **Explorarea spațiului intravascular** reprezintă metoda cea mai importantă și mai des utilizată care permite evaluarea volumului plasmatic, a volumului globular și a volumului sanguin total.

— *Volumul plasmatic* (V.P.); determinarea acestui parametru are la bază principiul diluției: injectînd o anumită cantitate (Q) dintr-o substanță aceasta se diluează în întreg spațiul său de difuziune atingînd, după un interval de timp de la injectare, o concentrație (C).

$$VP = \frac{Q}{C}$$

Pentru determinarea V.P. se folosesc o serie de coloranți (albastru Evans, roșu de Congo), izotopii radioactivi (I^{131}), (Cr^{51}), sau substanțe macromoleculare (polivinilpirolidon); mai frecvent volumul plasmatic se determină cu 1) albastru Evans și 2) albumină marcată (I^{131}).

1) Se recoltează bolnavului 10 ml sînge pe oxalat și pe același ac se injectează 1—3 ml soluție Evans 0,5%; se aspiră de cîteva ori cîțiva cc de sînge care se reinjectează pentru a spăla restul de colorant rămas; după 10 minute se recoltează 5—10 cc sînge pe heparină, cu altă seringă și de la altă venă.

Determinările biochimice se efectuează pe baza principiului diluțiilor, iar citirea se face la un fotometru.

Prin această metodă volumul plasmatic reprezintă în medie 4,5% din greutatea corporală (40—50 ml plasmă/kg corp) la bărbați și 4,1% (35—45 ml/kg corp) la femei.

Creșterea volumului plasmatic se întîlnește în insuficiența cardiacă decompensată, hipertensiunea arterială, hipertiroidie, ciroză hepatică, sindrom Banti, unele nefrite etc., precum și după transfuzii mari. Reducerea volumului plasmatic apare după hemoragii, arsuri, sindrom de zdrobire, șoc, deshidratări mari, diabet insipid, peritonite etc. În aprecierea acestor pierderi trebuie considerat nu numai volumul propriu-zis ci și natura lichidelor pierdute: o hipovolemie de 20% poate rezulta din pierderea a 16 ml sînge/kg corp, 15 ml plasmă pe kg corp, sau 80—100 ml lichid cu conținut electrolitic variabil.

Determinarea volumului plasmatic cu această metodă poate furniza rezultate discutabile fiind influențată de variațiile proteinelor, ale presiunii oncotice, vîrstă etc, ceea ce face ca deseori să apară aspecte paradoxale, greu de interpretat fiziopatologic; problema capătă un caracter cu totul deosebit în urgențe și la bolnavii chirurgicali unde se cer măsuri imediate de reechilibrare hidroelectrolitică.

2) Determinarea volumului plasmatic cu albumină marcată cu I^{131} (RISA) are la bază principiul diluției izotopice asemănător cu cel descris la albastru Evans. Se administrează bolnavului i.v. o cantitate de izotop (10—15μ. C), diluată în ser fiziologic, aspirîndu-se în seringă de cîteva ori 2—3 cc sînge, care este reinjectat după 10 minute, de la o altă venă și cu o altă seringă, se prelevă 5—10 cc sînge pe anticoagulant.

Scanned with OKEN Scanner

Din această probă se determină radioactivitatea plasmei (după centrifugare) și hematocritul. Pentru o mai mare precizie se pot face 2—3 prelevări sanguine în intervale de 10, 20, 30 minute, iar valorile obținute (nr. impulsuri/min/ml de plasmă) se trec pe un sistem semilogaritmic (pe abscisă timpul, pe ordonată numărul impulsuri), cu ajutorul căruia, prin calcule destul de simple se determină volumul plasmatic.

— *Determinarea volumului globular* (V.G.) poate fi efectuată cu ușurință cunoscînd volumul plasmatic și hematocritul, după formula :

$$V.G. = \frac{V.P. \times Ht}{100}$$

dar este expusă la erori deoarece hematocritul sîngelui venos nu corespunde cu cel al sîngelui din microcirculație. Volumul globular se determină mai precis cu ajutorul izotopilor radioactivi (P^{32}, Fe^{55}, Fe^{59} și mai ales Cr^{51}) care marchează globulele roșii, tot după principiul diluției trasorilor marcați ; valorile normale sînt în medie 30 ml/kg corp.

— *Volumul sanguin* total se poate determina după formula :

$$V.S.t. = \frac{\text{volumul plasmatic} \times 100}{100 - \text{hematocrit corectat}}$$

, sau cu ajutorul izotopilor radioactivi care marchează hematii ; valori normale 60—72 ml/ kg corp.

Volumul sanguin total poate fi determinat pe baza unei nomograme (fig. 2.4) în funcție de înălțimea și greutatea corporală a individului, dar riscul erorilor este destul de mare.

Metoda cea mai precisă constă în determinarea simultană a volumului plasmatic cu albumina marcată (I^{131}) și a celui eritrocitar cu Cr^{51}, în care se evită erorile generate de hematocrit.

2. **Explorarea spațiului extracelular.** În acest scop sînt utilizate substanțe care difuzează uniform în acest spațiu și nu traversează decît cu dificultate și întîrziere membrana celulară : tiocianatul de sodiu, inulina, manitolul, Na^{24}, Cl^{35} etc.

Substanța cea mai utilizată este tiocianatul de sodiu care, deși prezintă o serie de inconveniente (pătrunde parțial în hematii, în parenhimul unor organe, în mucoasa gastrică) are totuși avantajul unei difuzii rapide și unei dozări relativ ușoare.

Se recoltează o probă martor de sînge și se injectează 10 ml din soluția normală de tiocianat ; la o oră

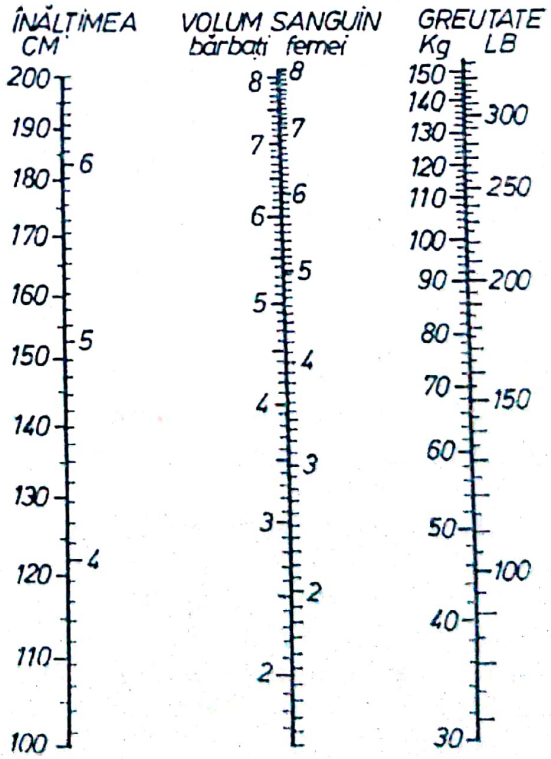


Fig. 2.4. Nomograma pentru calculul volumului sanguin pe baza greutății corporale și a înălțimii.

(pentru o mai mare precizare se pot face 2—3 prelevări la 45, 60, 75 minute) se recoltează 10 cc sînge, după care se efectuează dozările prin tehnicile colorimetrice obișnuite sau prin spectrofotometrie.

Valorile normale ale apei extracelulare apreciate cu această metodă reprezintă 26,4% din greutatea corporală, procent ceva mai mare comparativ cu cel obținut prin alte substanțe (inulina) sau cu izotopi radioactivi.

Variații ale lichidelor extracelulare pot fi, în plus (insuficiența cardiacă decompensată, policitemii, ciroze hepatice, anevrism arterio-venos etc.), sau în minus (deshidratări, șoc, colaps, hemoragii, arsuri, peritonite difuze etc.).

3. **Determinarea apei totale** se efectuează cu substanțe care difuzează uniform și omogen în tot organismul, cea mai utilizată fiind antipirina care are și avantajul de a fi ușor dozată spectrofotometric.

Se injectează 0,1 ml/kg corp antipirină din soluția 10% după care se efectuează recoltări de sînge la 2—3 și 4 ore ; din datele obținute, prin extrapolare se află concentrația antipirinei. Determinarea apei totale se mai poate face cu uree, sulfamide, precum și cu ajutorul apei marcate cu deuteriu sau tritiu.

Valorile normale ale acestui parametru sînt în medie de 60% din greutatea corporală la bărbați (50—70%) și 54% la femei (44—65%) cu limite destul de largi influențate de vîrstă, gradul de adipozitate, tipul de metabolism etc. (tabel II.1).

Toate stările de deshidratare sînt însoțite de reduceri variabile ale volumului apei totale, după cum hiperhidratările mari prezintă valori ridicate.

4. **Determinarea lichidelor interstițiale** se efectuează prin scăderea volumului plasmatic din volumul lichidului extracelular.

5. **Determinarea lichidelor celulare** prin scăderea lichidelor extracelulare din apa totală.

ELECTROLIȚII

Electroliții îndeplinesc multiple roluri în organism, orice activitate biologică necesitînd prezența unei concentrații și unui anumit echilibru al acestora.

În funcție de încărcătura lor electrică și migrarea în cîmpul electric aceștia sînt clasificați în cationi (încărcați pozitiv, migrează spre catod) și anioni (încărcați negativ, migrează spre anod).

Explorarea nivelului electrolitic (global sau al fiecăruia separat), se efectuează în plasmă sau ser. Deși probă de o reală valoare, totuși determinarea nivelului plasmatic furnizează numai aspecte parțiale și relative ale concentrației lor în organism, în funcție de cantitatea de apă în care se găsesc dizolvați.

Exprimarea valorilor unui electrolit se poate face gravimetric (mgr‰), în miliechivalenți (mEq/l) și în miliosmoli (mOsm/l).

Scanned with OKEN Scanner

Echivalența chimică indică numărul de radicali acizi sau bazici cu care un corp se poate combina în funcție de valență : 23 gr Na (1 echivalent chimic Na) nu se poate combina decît cu 35,5 gr Cl (1 echivalent chimic Cl).

Miliechivalentul reprezintă cantitatea în mgr dintr-o substanță înmulțită cu valența și împărțită la greutatea atomică :

$$\text{mEq/l} = \frac{\text{mgr \%}_0 \times \text{valența}}{\text{greutatea atomică}}$$

astfel Na are valența 1, greutatea atomică 23 și se găsește la nivelul plasmei în cantitate de 3260 mgr‰, ceea ce reprezintă

$$\frac{3260 \times 1}{23} = 142 \text{ mEq/l}$$

Valorile normale ale principalilor cationi și anioni exprimate în mEq/l sînt diferite la nivelul celor trei spații hidrice (Tabelul II.3) (fig. 2.5).

Tabelul nr. II. 3

Valori medii ale principalilor ioni în cele trei sectoare hidrice (mEq/l)

	Ionul	Intravascular	Interstițial	Intracelular
Cationi	Sodiu	140	136	10
	Potasiu	5	5	150
	Calciu	5 (total)	5	—
	Magneziu	2	2	38
Anioni	Clor	100	117	3
	Bicarbonat	27	30	10
	Proteine	16	2	65
	Acizi organici	6	7	20
	Fosfat	2	23	100
	Sulfat	1	1,1	20

Miliosmolul reprezintă cantitatea în mgr‰ dintr-un element, împărțită la greutatea atomică.

Dacă pentru calciu, ion bivalent, avem 5 mEq/l = $\frac{100 \times 2}{40}$ (100 mgr ‰, valența 2, greutatea atomică 40), în miliosmoli valoarea sa va fi de 2,5 adică $\frac{100}{40} = 2{,}5$ mOsm/l.

Explorarea electroliților plasmatici poate fi efectuată prin metode globale indirecte pentru electrolitemia totală, cum sînt determinarea osmolarității plasmatice pe baza punctului crioscopic al plasmei și al

Scanned with OKEN Scanner

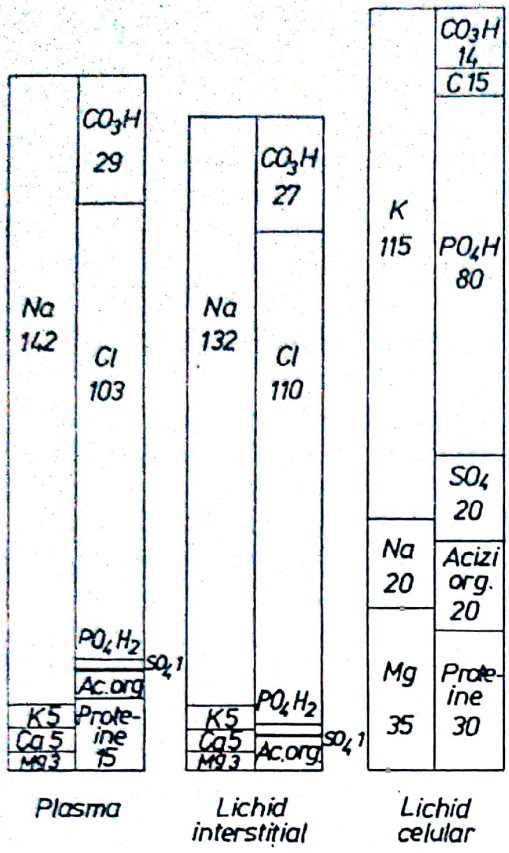


Fig. 2.5. Structura chimică a sectoarelor hidrice.

rezistivităţii electrice a acesteia, sau prin metode directe : ionograma — determinarea cantitativă a principalilor electroliţi.

— Punctul crioscopic al plasmei (Δ) se determină cu ajutorul crioscopului Beckman sau cu semimicroosmometre automatizate, iar valorile sale normale sînt — 0,56° la — 0,57° (exprimat fără semn negativ 56—57) şi corespunde unei presiuni osmotice 280—300 mOsm/l.

Punctul crioscopic este puternic influenţat de o serie de substanţe neelectrolitice : uree (1 gr uree dezvoltă o presiune osmotică de 16,2 mOsm/l), glucoză, proteine, fapt ce impune efectuarea unor corecţii ; din valoarea punctului crioscopic aflat se scad 0,03 pentru fiecare gram de proteine şi 0,01 pentru fiecare gram de glucoză peste limitele normale ; proba are valoare relativă.

— Rezistivitatea electrică a plasmei are la bază faptul că între rezistenţa acesteia şi conductibilitatea unei soluţii (determinată de cantitatea de substanţe ionizate prezente în acea soluţie) se află un raport invers proporţional. Determinarea se efectuează cu ajutorul unei punţi Wheatstone-Kohlrausch, iar rezultatele se exprimă în ohmi/cm^2 pe cm, avînd valori normale de 71 ohmi/cm^2/cm la 37°. Metodă relativ precisă, economică, rapidă, putînd fi repetată de cîteva ori în cursul aceleiaşi zile, rezistivitatea are totuşi marele dezavantaj de a fi puternic influenţată de temperatura la care se lucrează (de ex. la 25°C rezistivitatea plasmei este de 84 ohmi/cm^2/cm).

— Osmolaritatea plasmei (presiunea osmotică) (vezi şi „Explorarea rinichiului") cu valori normale 300—310 miliosmoli — poate fi determinată în funcţie de punctul crioscopic (o scădere de 0,01°C corespunde la 5,4 miliosmoli, ceea ce la —0,56°C corespunde cu 272 mOsm), sau cu ajutorul osmometrelor automatizate care furnizează rezultate directe în miliosmoli/litru (285—290 miliosmoli/l).

Cunoscînd conţinutul în sodiu al serului, poate fi, de asemenea, determinată osmolaritatea plasmei :

Na mEq/1 $\times$ 2,1 = osmolaritatea mOsm/l ; azotemia şi hiperglicemia cresc valorile osmolarităţii şi falsifică rezultatele.

Determinările cu această tehnică permit identificarea stărilor de hiper-, hipo- sau izotonie osmotică, fiind un ghid orientativ în terapeutica reechilibrării hidroelectrolitice.

— Ionograma a intrat în practica zilnică spitalicească şi constituie mijlocul cel mai precis de explorare a electroliţilor, curent determinîn-

Scanned with OKEN Scanner

du-se ionii care prezintă variații mai importante în cursul unor afecțiuni : Na^+, K^+, Ca^{++}, Cl^-, CO_3H^- (rezerva alcalină).

Natriul, principalul cation al lichidului extracelular, predomină net față de ceilalți cationi ; nevoia zilnică este în medie de 5—6 gr. (80—100 mEq), sursa principală o reprezintă alimentația, iar eliminarea se face, în cea mai mare parte, pe cale renală (4—5 gr) (70—100 mEq/1/24 ore), dar și prin fecale și transpirație.

Tulburările metabolismului sodic se traduc fie prin hiper- fie prin hiponatremie.

— Hipernatremia (concentrația sodiului plasmatic peste 150 mEq/l) poate rezulta prin mecanisme dintre cele mai variate (tabel nr. II.4) și

Tabelul nr. II.4

Clasificarea etiopatogenică a hipernatremiilor

A. Aport crescut față de eliminări:
   1) Intoxicație cu sare
   2) Alimentație cu sondă naso-gastrică
   3) Alimentație parenterală îndelungată
   4) Perfuzii cu soluții saline hipertone
   5) Dializă extrarenală

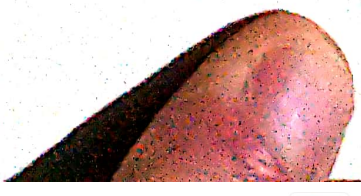
B. Eliminarea scăzută față de aport:
   1) De origine primitiv renală
      — în glomerulonefrita acută și cronică
      — în anuriile de origine tubulară
   2) De origine primitiv endocrină:
      — în hiperfuncția corticosuprarenală
      — în tratamentul cu ACTH, corticosteroizi
      — în hipertensiunea arterială malignă

C. Scăderea aportului de apă:
   1) Prin alterarea mecanismului setei
   2) Prin privarea de apă

D. Creșterea eliminărilor de apă.
   1) Pierderi cutanate și pulmonare
      a. Șocul caloric
      b. Transpirații excesive
      c. Arsuri
      d. Polipnee
   2) Pierderi digestive
      a. Diaree
      b. Vărsături
      c. Aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive
   3) Pierderi renale
      a. Diabetul insipid
      b. Insuficiență renală
      c. Rinichiul hipopotasemic, hipocloremic
      d. Rinichiul hipercalcemic
      e. Diureza osmotică

E. Tulburările reglărilor hidroionice

produce o hipertonie osmotică a sectorului extracelular cu deshidratare celulară consecutivă. În aceste circumstanțe punctul crioscopic este sub —0,56°, are loc o hemoconcentrație cu valori ridicate și a celorlalți electroliți, a proteinemiei și hemoglobinemiei.



Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea corectă a unei hipernatriemii se poate face prin dozarea concomitentă și a Na^+ urinar, deseori valoarea sodiului plasmatic evidențiind doar modificări în repartiția hidrică intercompartimentală și nu capitalul real de sodiu al organismului.

— Hiponatremia (Na^+ seric sub 130 mEq/l) se instalează după aport salin insuficient, pierderi hidrosaline excesive sau printr-o retenție mare de apă.

Cel mai frecvent aceasta este consecința pierderilor mari de lichide cu un bogat conținut în sare : diarei, vărsături, aspirații gastroduodenale, fistule digestive, arsuri, insuficiențe corticosuprarenale, „nefrita care pierde sare" etc. ; sechestrarea lichidelor bogate în natriu la nivelul peritoneului, pleurei, ocluziei intestinale, edemul arșilor diminuă de asemenea capitalul sodic al plasmei.

Hiponatremia este însoțită de migrarea apei în sectorul celular, ceea ce are drept consecință o hiperhidratare celulară cu deshidratare extracelulară și scăderea sau chiar suprimarea excreției urinare a sodiului.

Un capital hidric disproporționat de mare, în comparație cu cel sodic realizează o hiponatremie prin diluție așa cum se întîlnește în administrări excesive de apă (volițional sau terapeutic), insuficiența cardiacă, edem pulmonar acut, ciroză, boli neurologice etc.

Potasiul. Importanța potasiului rezultă din multiplele funcții pe care le îndeplinește sau la care participă :

a) rol plastic, K^+ fiind un constituent constant al țesuturilor în care se găsește fixat de proteine ;

b) rol în procesele de permeabilitate, schimburile la nivelul membranei celulare efectuîndu-se cu ieșirea K^+ și pătrunderea în cantitate echivalentă a Na^+ și H^+ ;

c) rol în metabolismul hidraților de carbon ;

d) influențează transmiterea influxului nervos ; participă la contracția musculară, proteinele fibrelor musculare — actina și miozina — necesitînd, în procesul contractil, o cantitate adecvată de K^+ ;

e) influențează excitabilitatea neuromusculară

$$\frac{Na^+ + K^+}{Ca^{++} + Mg^{++} + H^+},$$

scăderea numărătorului, respectiv creșterea numitorului fiind urmată de diminuarea excitabilității, iar modificările în sens invers ducînd la creșterea acesteia.

Aportul zilnic de K este de 3—4 gr (76—120 mEq), iar eliminările cifrează la aproximativ aceleași valori, de regulă între aport și excreție fiind o balanță echilibrată.

— Hiperkaliemiile (nivelul seric al potasiului peste 5,5 mEq/l) pot apărea prin aport excesiv (medicamentos), prin hiperproducție endogenă în toate bolile cu distrugeri tisulare întinse (arsuri, șoc, sindrom de zdrobire), stări toxico-septice (peritonite, ocluzii intestinale, coma diabetică, insuficiența renală acută etc.), prin reducerea eliminărilor (insuficiența renală acută, insuficiența cortico-suprarenală acută). Suferințele clinice sînt nespecifice, asemănîndu-se cu cele din hipokaliemie de aceea numai

condiţiile de instaurare, determinările biochimice şi EKG pun diagnosticul sindromului (vezi fig. 4.28).

— Hipokaliemia (concentraţia serică a K^+ sub 3,5 mEq/l) este consecinţa unui aport insuficient de K, a pierderilor pe cale renală (nefropatii tubulare, hiperaldosteronism, acidoze diabetice, administrări prelungite de diuretice), pe cale digestivă (vărsături, diarei), a hiperhidratării spaţiului extracelular, cît şi datorită unor tulburări de repartiţie a K^+ între sectorul celular şi extracelular cu migrarea masivă a acestuia în celule (perfuzii mari de glucoză, comă diabetică, paralizia periodică familială).

Deoarece valorile potasiului seric nu reflectă decît parţial (uneori chiar rămîn normale) deficitul global de K^+ din organism, se recomandă ca rezultatele obţinute prin aceste determinări să fie confruntate cu aspectele EKG şi corelate cu contextul clinic (vezi fig. 4.28).

Calciul. Importanţa sărurilor de calciu rezultă atît din cantităţile însemnate întîlnite — elementul cel mai abundent din organism, reprezentînd 1,6‰ din greutatea corporală, cea mai mare masă (99%) aflîndu-se în oase, dinţi, cartilagii — cît şi din multiplele procese biologice la care acestea iau parte.

Ionul de calciu intervine ca un factor decisiv în procesele de excitabilitate musculară, de permeabilitate celulară şi capilară, realizînd, împreună cu ionul de Mg^{++} un adevărat ecran protector al celulei ; este unul din componenţii procesului de coagulare şi fibrinoliză ; funcţionează ca o coloană — răşină schimbătoare de ioni (aproape toată cantitatea de calciu se găseşte acumulată în ţesutul osos, unde se combină cu fosforul, şi se înconjoară de citraţi, carbonaţi de magneziu sau cationi de Na^+, K^+, cu care poate reţine apa) : stratul periferic al osului ionizat şi hidratat este foarte labil şi capabil să efectueze schimburi cu mediul intercelular ; poate contracta legături efemere cu diverşi corpi (şi legături durabile cu fosforul) deosebit de importante fiind cu acidul citric şi acidul succinic, kelatori care în exces dezorganizează scheletul prin mobilizarea calciului.

Tabel nr. II.5

Factorii care influenţează metabolismul calciului

	Absorbţie intestinală	Excreţie renală	Reabsorbţie tubulară a P	Osteogeneză	Osteoliză
Vitamina D	↑++	↑	↓	—	↑
Parathormon	↑	↓	↓++	↑	↑
Calcitonina	↑	↑	↓	—↑	↓
Cortizol	↓		↓	↓	
Steroizi				↑	
Ac. citric	↑	↑			↑
Acidoza					↑
Tiroxina	↓			↑	↑

Scanned with OKEN Scanner

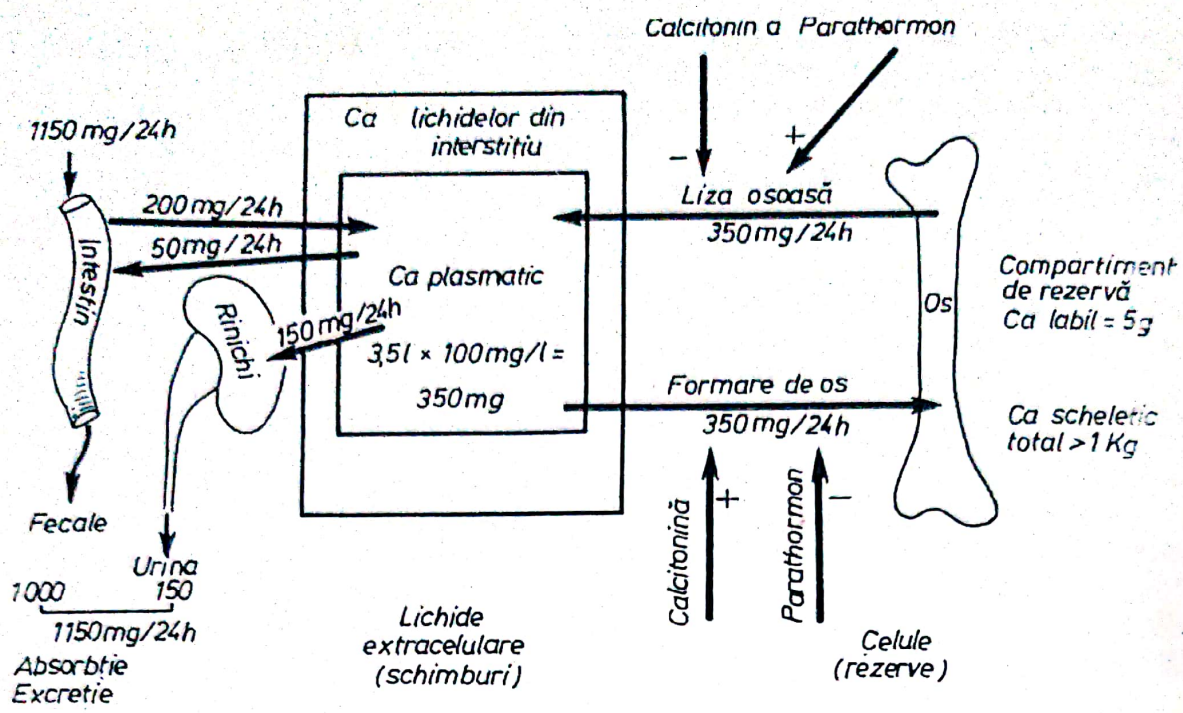


Fig. 2.6. Metabolismul calciului.

Metabolismul fosfocalcic este un proces extrem de complicat şi cu un turnover influenţat de factori endocrini, vitaminici etc. (Tabel II.5 ; fig. 2.6.).

Tulburările metabolismului fosfocalcic pot fi urmarea perturbării unuia sau mai multor procese care iau parte la menţinerea homeostaziei sanguine şi tisulare a acestuia : aport, absorbţie, transport, utilizare, eliminare, reglare. La nivelul sîngelui, locul de predilecţie pentru explorarea sa, acesta se traduce prin hipo- sau hipercalcemie.

— Hipocalcemii apar într-o serie de entităţi clinice mai mult sau mai puţin conturate : rahitismul ereditar pseudocarenţial (Prader), rahitismele prin tubulopatii congenitale sau dobîndite, nefropatiile cronice azotemice etc., se însoţesc de ruperea balanţei fosfo-calcice, predominînd hipocalcemia. Sindromul de hipocalcemie se traduce prin valori reduse ale calciului seric global (sub 9%), cu scăderea fracţiunii ionizate, modificări ale concentraţiei natriului, magneziului, potasiului, electroencefalogramei şi modificări electromiografice (fig. 2.7).

— Hipercalcemiile sînt rezultatul ruperii echilibrului dintre ionul calcic care intră în „pool"-ul calcic şi care este eliminat şi se caracterizează printr-o valoare serică ridicată a acestui ion (peste 115 mgr/litru).

Procesul poate fi realizat prin mai multe mecanisme : endocrin (hiperparatiroidism), vitaminic (administrări masive de vitamina D sau dihidrotahisterol (AT_{10}), renal (insuficienţa renală cronică), osos (mielom multiplu, cancerul oaselor, imobilizări prelungite, etc.), precum şi în diverse alte situaţii.

Explorarea calciului se face prin probe directe determinînd concentraţia şi fracţiunile sale plasmatice, urinare, din fecale, turnoverul, cît şi indirecte prin probe care se adresează factorilor de reglare (paratiroidă,

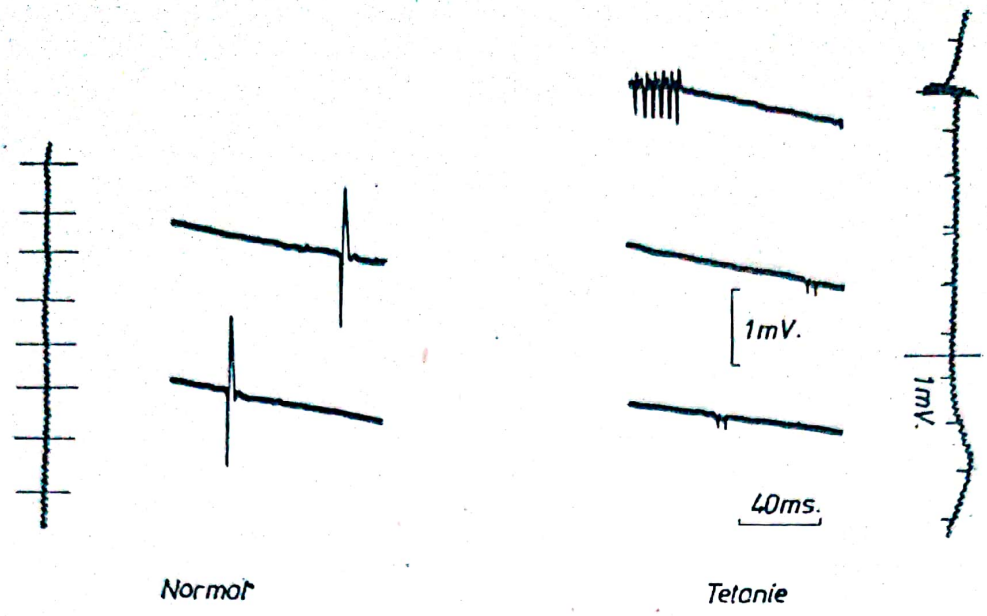


Fig. 2.7. Traseul EMG în tetanie comparativ cu EMG normal.

vitamina D, enzime) sau efectorilor calcici (mușchi, excitabilitate neuromusculară), etc., cu ajutorul EKG, EMG, cromaximetriei etc.

Dintre acestea în practica medicală se folosesc mai ales următoarele :

1) Calciul plasmatic și fracțiunile sale se determină în plasma recoltată dimineață pe nemîncate. Valorile globale normale sînt de 9—11 mgr% (4,5—5,5 mEq/l) cu variații ce depind de o serie de factori, printre care și vîrsta (fig. 2.8) ; în estimarea sa trebuie avută în vedere și forma în care acesta se găsește : n e d i f u z a b i l (legat de proteinele plasmatice) 40—50%, constituie pentru organism o rezervă de primă urgență și d i f u z a b i l, posedă capacitatea de a trece prin membrane biologice ; acesta la rîndul său se prezintă sub formă ionizată (40—50 mgr%) — activă biologic și formă neionizată — săruri (citrat, fosfat, carbonat, sulfat).

Avînd în vedere rolul calciului ionic s-au propus mai multe metode de determinare a acestuia : prin dozări chimice (sînt o serie de dificultăți tehnice iar rezultatele sînt relative) și prin deducții pe baza unor formule care iau în considerație faptul că ionul de calciu este fixat pe proteinele (P) sanguine ; una din formule este următoarea :

$$Ca^{++} = \frac{6\ Ca - \frac{P}{3}}{P + 6}$$

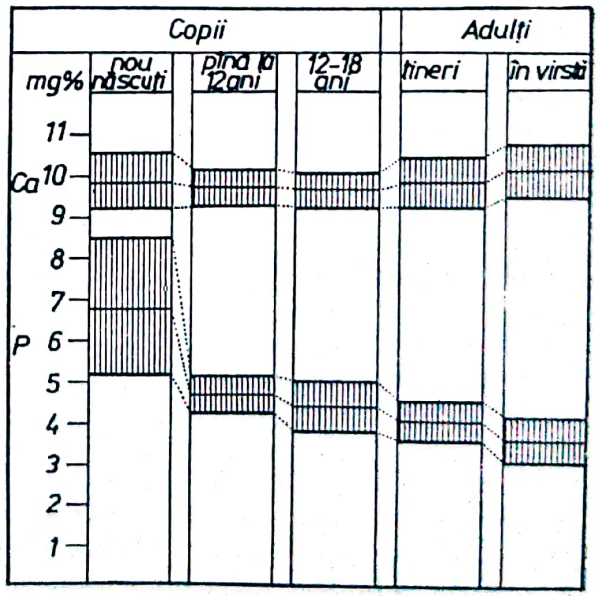


Fig. 2.8. Valorile normale ale calciului și fosforului la diferite vîrste.

Deşi discutabile aceste formule permit totuşi calcularea fracţiunii ionizate a calciului şi orientarea spre o anumită atitudine terapeutică.

2) Calciul urinar se apreciază în urina de 24 ore, colectată la *p*H acid, pentru a nu precipita fosfatul de calciu ; la o dietă obişnuită (850 mgr calciu/zi) calciuria nu depăşeşte 300 mgr/24 ore iar raportul calciului urinar/creatinină urinară este de 0,04 (vezi analiza urinei).

3) Bilanţul calcic necesită tehnici speciale, perioade lungi de dietă cu conţinut cunoscut de calciu pe 24 ore ; diferenţa între aportul calcic şi excreţia măsurată în fecale şi urină ne dă bilanţul calcic.

4) Turnoverul calcic, se calculează cu izotopul de calciu Ca^{45} sau Ca^{47}, sau cu stronţiu stabil (care este fixat de os ca şi calciul).

5) Teste pentru reducerea calciului seric. După 7 zile de dietă hipocalcemică la care s-au adăugat 9 gr. fitat de sodiu, se determină calcemia ; la normal nu se produc modificări datorită intervenţiei parathormonului în timp ce în hipoparatiroidism se constată o hipocalcemie.

Completarea explorării calciului se efectuează prin determinarea activităţii parathormonului, a fosfatazelor alcaline, colecalciferolului, altor electroliţi (Mg^{++}, Na^{+}, K^{+}, etc.), EKG, cromaximetrie, EEG, EMG, etc.

Fosforul are valori normale 3—4,5 mgr% (1,7—2,6 mEq/1) cu oscilaţii care depind în special de vîrstă ; în mod curent nivelul fosforului plasmatic se determină pe baza proprietăţii pe care o are ionul fosfat de a forma cu acidul molibdenic un complex de culoare albastră în prezenţa unui reducător. Importanţă deosebită capătă determinarea fosforului în explorarea paratiroidelor, a insuficienţelor renale cronice şi a rahitismului.

Clorul este principalul anion al sectorului extracelular ; intrările zilnice (5—13 gr.) sînt asigurate de alimentaţie, iar pierderile se fac pe cale urinară, sudorală şi digestivă. Valorile normale ale clorului plasmatic sînt de 100 mEq/l (97—103 mEq/l). Tulburările metabolismului acestui anion sînt asociate cu ale altor electroliţi ; hipercloremia (concentraţia plasmatică depăşeşte 110 mEq/l), se întîlneşte în dezechilibre acido-bazice şi deshidratări celulare ; hipocloremia se instalează în condiţii foarte dierite, dar cel mai frecvent rezultă prin pierderi digestive (vărsături, aspiraţii, etc.), pierderi renale, (insuficienţă renală cronică) şi prin modificarea repartiţiei compartimentale (pătrunderea intracelulară).

ECHILIBRUL ACIDO-BAZIC

Constantă hemostatică esenţială, *p*H-ul sanguin (valori normale 7,35—7,45) tinde să fie în permanenţă modificat de o serie de factori ce pun în libertate radiacali acizi sau bazici.

În ultimă instanţă echilibrul acido-bazic reprezintă un circuit al H^+ în organism, începînd cu aportul, stocarea în celule şi umori, transportul prin sînge şi eliminarea lor. O substanţă se comportă ca acid sau bază în funcţie de gradul de disociere şi eliberare a ionului de H^+ ; de exemplu HCO_3^- se comportă ca bază la concentraţii crescute de H^+ şi ca acid la concentraţii scăzute : $CO_3H_2 \leftrightarrows H^+ + HCO_3^-$ în timp ce H_2NaPO_4 este acid cînd eliberează H^+ şi devine bază cînd îl acceptă

$$H_2NaPO_4 \leftrightarrows H^+ + HNaPO_4^-$$

Scanned with OKEN Scanner

Un acid disociat poate fi prezentat prin ecuația :

$HA \leftrightarrows H^+ + A^-$, între produsul inițial și factorii disociați stabilindu-se o constantă K

$K = \frac{[H^+] \times [A^-]}{[HA]}$, de unde extrăgînd H^+ se obține :

$$[H^+] = K \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Cum *p*H-ul este definit ca logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de H^+, rezultă că :

$$pH = pK + \log \frac{A^-}{HA} \text{ de unde}$$

$pH = pK + \log \frac{\text{Bază}}{\text{Acid}}$ (ecuația Henderson Hasselbach), concentrația sanguină a ionilor de H^+ este strîns legată de cea a bicarbonaților, a CO_2 și a acidului carbonic ; atunci :

$$pH = pK + \log \frac{CO_3HNa}{CO_3H_2}$$

Menținerea constantă a echilibrului acido-bazic se realizează prin acțiunea combinată a următoarelor mecanisme :

a. Sistemele tampon sînt asociații între un acid slab (puțin disociabil) și o sare a sa cu o bază tare (puternic disociabilă). Ele au proprietatea de a menține constantă concentrația ionilor de hidrogen, în cazul în care intervin factori care tind să o modifice ; în asemenea condiții, un acid sau o bază adăugată unei soluții nu poate modifica *p*H-ul deoarece este neutralizată, „tamponată".

În sînge se descriu următoarele sisteme tampon :

1) Sistemul acid carbonic/bicarbonat ;

$$\frac{CO_3HNa = 27 \text{ mEq bicarbonat}}{CO_3H_2 = 1{,}35 \text{ mEq ac. carbonic}} = \frac{20}{1}$$

2) Sistemul fosfat disodic/fosfat monosodic (4/1) ;

3) Sistemul hemoglobină/oxihemoglobină ;

4) Sistemul acizilor nucleici și al sărurilor lor alcaline din celule :

b. Respirația intervine în menținerea constantă a echilibrului acido-bazic prin eliminarea, în proporții variabile, a acidului carbonic ; tendința spre acidifiere a sîngelui excită centrul respirator care va crește eliminarea valențelor acide pe această cale.

Rolul respirației în reglarea echilibrului acido-bazic al organismului este strîns legat de sistemele tampon acid carbonic/bicarbonat, deoarece concentrația acidului carbonic în sînge depinde de presiunea parțială a CO_2 în aerul alveolar. CO_2 excită centrul respirator, are loc creșterea frecvenței și amplitudinii respiratorii, iar prin hiperventilația realizată se elimină excesul de CO_2. La o concentrație a CO_2 de 3% în aerul inspirat ventilația se dublează, la o concentrație de 5% crește de 4 ori,

Scanned with OKEN Scanner

pentru ca la concentrații mai ridicate să fie de 10—15 ori sporită ; totuși o concentrație excesivă este urmată de suprimarea efectului hiperventilator, o adevărată autointoxicație. Ionii de H+ exercită, de asemenea, un puternic efect excitant asupra centrului respirator, producînd hiperventilație cu scăderea CO_2 și a acidozei.

c. Rinichiul participă în menținerea echilibrului acido-bazic prin modificarea pH-ului urinar (eliminînd ionii de H^+ sub formă de acid carbonic, de fosfați monobazici (fig. nr. 2.9), cît și prin funcția de amoniogeneză. (fig. nr. 2.10).

$$NaCl \text{ (din sînge)} + NH_3 \text{ (renal)} = NH_4Cl \text{ (urină)} + Na \text{ (sînge)}.$$

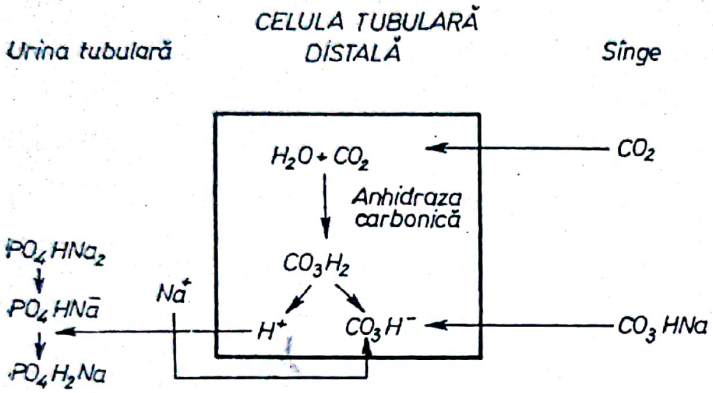


Fig. 2.9. Mecanismul tubular de acidifiere a urinei.

Prin acest mecanism rinichiul excretă o urină acidă, înlocuind parțial radicalii bazici prin amoniac ; amoniogeneza tubulară furnizează cca. 400 mEq care neutralizează 16 gr. clor. Ionii de H+ mai pot fi eliminați și prin sinteza de acid hipuric din glicocol cu acid benzoic, prin hidroliză cu eliminare de esteri fosforici, etc.

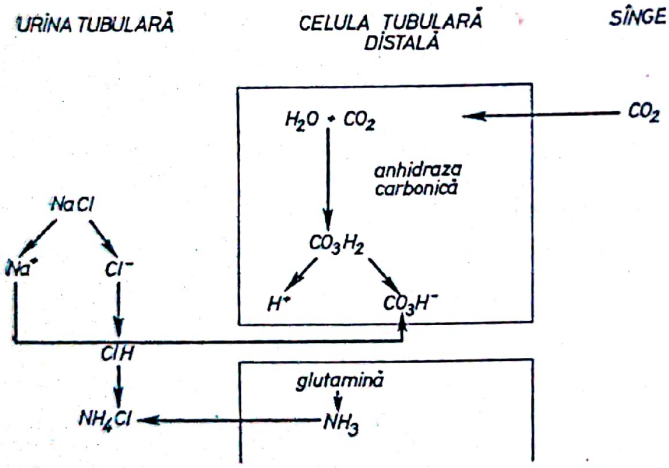


Fig. 2.10. Amoniogeneza renală.

Tulburările echilibrului acido-bazic se pot prezenta ca acidoze cînd pH-ul sanguin scade sub 7,30 și ca alcaloze cînd acesta tinde să depășească valoarea sa superioară ; după natura lor, fiecare din aceste tulburări pot fi metabolice (apar consecutiv acumulării produșilor de metabolism) și respiratorii (survin prin afectarea primară a aparatului respirator).

ACIDOZELE ȘI ALCALOZELE

1. **Acidozele metabolice** sînt cele mai frecvente dezechilibre acido-bazice, urmarea acumulării în exces a unor acizi puternici, cu scăderea bicarbonaților și pH-ului plasmatic avînd mecanisme variabile :

1) Acidoze prin produceri excesive de radicali organici ce apar în diabet, acromegalie, hipertiroidism, insuficiență renală acută și cronică, insuficiență hepatică,

insuficiență circulatorie, intoxicații exogene (alcool metilic, salicilați, etc.) sau endogene (toxemia gravidică), boli febrile, deshidratări, hipoxii, etc.

2) Acidoze prin pierderi excesive de cationi (în special sodiu) pe cale digestivă (vărsături, diarei, fistule, anastomoze gastro-intestinale, biliare, etc.) sau renală (insuficiența renală cronică, boala Addison).

3) Acidoze medicamentoase, prin administrarea de substanțe acidifiate (NH_4Cl, $CaCl_2$, KCl) prin aport de inhibitori ai anhidrazei carbonice (Diamox), schimbători de ioni, cît și prin administrarea de anestezice hepato-toxice care cresc glicoliza și duc la acumularea de acizi organici, mai ales acid lactic.

2. **Acidoza respiratorie** are la bază creșterea ionilor de H^+, ca urmare a unor tulburări respiratorii ce au provocat acumularea CO_2-ului în sînge și poate fi realizată prin diverse căi.

1) Inhibiția centrului respirator în narcoză, administrări excesive de barbiturice, morfină și alcool, tumori cerebrale, traumatisme cranio-cerebrale, etc.

2) Paralizia musculaturii respiratorii (poliomielită, polinevrită, curarizări prelungite, etc.).

3) Afecțiuni pulmonare care pot îngreuna fie ventilația, fie schimburile la nivelul alveolelor, obstruarea căilor aeriene prin tumori sau corpi străini, bronșectazie, emfizem pulmonar, pneumonii, staze pulmonare, edem pulmonar, hidropneumotorax, etc.

4) Afecțiuni cardiace (insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, afecțiuni congenitale cardio-vasculare, cord pulmonar cronic, etc.).

La baza acestei acidoze se găsesc mecanisme patogenice intricate : hipoventilația alveolară, asociată cu scăderea difuziunii pulmonare, cît și tulburări ale raportului dintre ventilația și perfuzie la nivel pulmonar.

În toate formele de acidoze se întîlnesc constant grade variabile de modificări umorale, parametrii echilibrului acidobazic și ai ionogramei (tabel nr. II.6, și fig 2.11) fiind modificați.

3. **Alcaloza metabolică** se caracterizează prin creșterea concentrației plasmatice a acidului carbonic (H_2CO_3) și a radicalilor CO_3H^-, cu etiopatogenie variabilă.

1) Pierderi de origine digestivă, în special în porțiunea superioară a tubului digestiv în care concentrația ionilor de Cl^- și H^+ este mult mai ridicată : vărsături, stenoză pilorică, aspirații gastrice, etc.

2) Aport excesiv de soluții sau substanțe alcaline (citrat, lactat, bicarbonat de sodiu) cu creșterea consecutivă a concentrației extracelulare de bicarbonat și modificarea *p*H-ului.

3) Deficit de ioni de potasiu în caz de aport insuficient, hiperhidratări și mai ales pierderi pe cale digestivă sau renală, după administrarea de diuretice mercuriale, tratamente cu corticoizi, rășini schimbătoare de ioni, clorură de amoniu (cînd excesul de clor se elimină fie în combinație cu sodiul, fie cu potasiul) etc.

4. **Alcaloza respiratorie** este consecința unei hiperventilații.

1) Hiperexcitabilitatea centrului respirator din intoxicațiile cu derivați salicilici, boli nervoase (encefalite, meningite, tumori), boli psihice (isterie, anxietate) ;

2) Hiperventilația din bolile febrile ;

3) Hiperventilația din anestezia cu circuit închis.

Scanned with OKEN Scanner

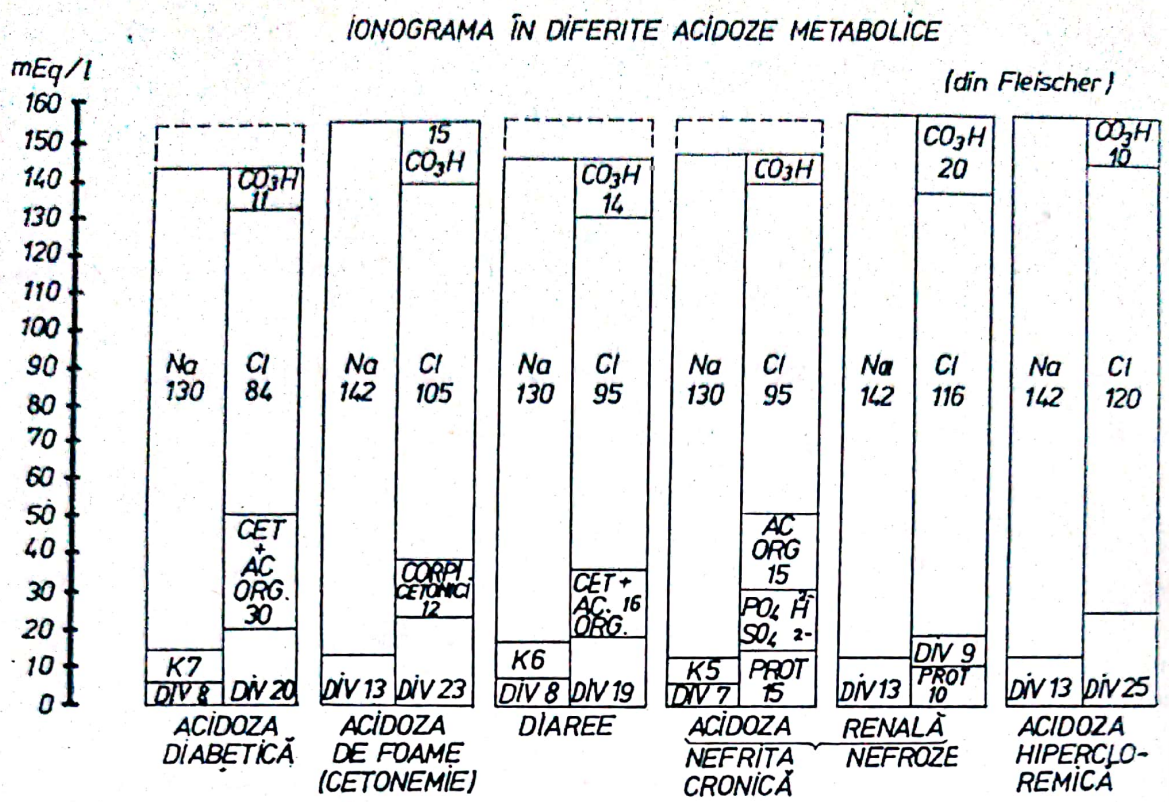


Fig. 2.11. Ionograma în diferite acidoze metabolice.

Tabel nr. II.

Acidoză metabolică şi respiratorie parţial compensată şi decompensată

Parametrii determinaţi	Valori normale	Acidoză metabolică		Acidoză respiratorie	
		compensată	decompensată	compensată	decompensat ă
pH	7,40	7,30	7,10	7,32	7,10
Bicarbonat mEq/l	27	15	15	38	27
Acid Carbonic mEq/l	1,35	1,35	2,7	2,7	2,7
Bicarbonat / Ac. Carbonic	20/1	20/1	12/1	14/1	10/1
pCO_2 mmHg.	40	40	25	90	90

Parametrii biologici cei mai frecvent utilizaţi în explorarea alcalozelor se comportă, de regulă, ca în tabelul nr. II.7.

Este de remarcat faptul că atît manifestările clinice cît şi cele biologice din tulburările echilibrului acido-bazic, se comportă diferit în formele compensate şi decompensate (tabelurile nr. II.6, II.7, II.8).

Explorarea echilibrului acido-bazic se efectuează în mod curent la nivelul plasmei şi constituie un indicator suficient pentru evaluarea aces-

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. II.7

Alcaloză metabolică și respiratorie parțial compensată și decompensată

Parametrii determinați	Valori normale	Alcaloză metabolică		Alcaloză respiratorie	
		compensată	decompensată	compensată	decompensată
*p*H	7,40	7,45	7,57	7,50	7,70
Bicarbonat mEq/l	27	34	38	20	27
Ac. Carbonic mEq/l	1,35	1,35	1,35	0,6	0,6
Bicarbonat / Acid carbonic	20/1	25/1	30/1	33/1	45/1
pCO_2 mmHg	40	48	40	20	20

Tabel nr. II,8

Manifestări biologice în acidozele metabolice compensate și decompensate

Sindromul	*p*H	HCO_3 mEq/l	H_2CO_3 mEq/l	pCO_2 mEq/l
Acidoză metabolică pură compensată	7,40	15	0,70	25
Acidoză metabolică pură parțial compensată	7,32	15	0,80	30
Acidoză metabolică decompensată	7,20	15	0,96	40
Acidoză mixtă	7,20	20	0,82	53
Acidoză metabolică hipercompensată prin alcaloză gazoasă	7,5	15	1,10	19,0
Acidoză metabolică diabetică hipercompensată printr-o alcaloză metabolică datorită pierderilor de HCl gastric.	7,5	30	1,20	39,2

tei constante pentru întregul organism. În practică mai utilizate sînt următoarele metode :

— Determinarea *p*H-ului plasmatic se efectuează prin tehnica electrometrică sau colorimetrică, pe sînge arterial sau venos prelevat fără garou, pe heparină, în condiții de strictă anaerobioză : seringi perfect etanșe, cu ulei de parafină, fără tracțiuni brutale pe piston și evitînd la manevrare contactul cu aerul. Determinarea *p*H-ului se va face în pri-

Scanned with OKEN Scanner

mele 15—30 minute de la recoltare, în plasma separată de asemenea sub parafină. Valorile sale sînt influențate de temperatura camerei (sub 37,5° se va scădea 0,015 din valoarea *p*H-ului găsit), vîrstă, alimentație, eforturi fizice, digestie, etc.

— Determinarea bicarbonaților plasmatici („rezerva alcalină"), se efectuează cu ajutorul aparatului manometric Van Slyke și are la bază măsurarea cantității totale de CO_2 eliberat din plasmă sub acțiunea unui acid puternic (acidul sulfuric).

Valorile normale în sîngele arterial = 45—50 volume CO_2 la 100 ml sînge, în cel venos = 55—60 volume CO_2 la 100 ml sînge ; exprimat în miliechivalenți valorile sînt cuprinse între 25—30 (media 27 mEq/l).

Proba, deși extrem de răspîndită, își pierde valabilitatea în suferințele respiratorii (evaluează nu numai CO_2 provenit din bicarbonați dar și pe cel dizolvat în plasmă), are valori discutabile în acidozele asociate și chiar în acidozele metabolice, poate da rezultate neconcludente prin intervenția mecanismelor compensatorii supraadăugate (în special cele respiratorii).

Evaluată prin acest test, acidoza este considerată compensată sub 50 vol. CO_2 și decompensată (scade *p*H-ul plasmatic) sub 30 vol. CO_2 ; creșterile peste 65—70 volume CO_2 exprimă o alcaloză care de asemenea poate fi compensată sau decompensată.

— Microechipamentul ASTRUP permite calculul, pe baza unei nomograme, la o serie de parametri ai echilibrului acido-bazic și variații ale acestora în diverse circumstanțe patologice.

Pentru aceste determinări se recoltează sînge capilar în condiții de anaerobioză în tuburi heparinizate livrate cu aparatul.

Metoda se bazează pe relația invers proporțională dintre presiunea parțială a CO_2 și valorile *p*H-ului sanguin : în condiții fiziologice relația dintre log pCO_2 și *p*H este reprezentată de o linie dreaptă (linia de echilibrare a CO_2) ce se obține prin unirea punctelor corespunzătoare valorilor de *p*H sanguin obținute după echilibrarea acestuia cu un amestec de O_2 și CO_2 (fig. 2.12). Se efectuează trei determinări de *p*H : într-o probă de sînge recoltat în condiții de anaerobioză (*p*H actual, *p*H a) și în alte două probe (pH_1 și pH_2) unde sîngele a fost în prealabil echilibrat cu un amestec de O_2 și CO_2 cu valori diferite ale pCO_2.

Valorile obținute se înscriu pe nomograma Siggard-Andersen care a fost construită pe baza relației existente între logaritmul pCO_2 și *p*H-ul sanguin. În prealabil se calculează pCO_2 (în mmHg) după formula :

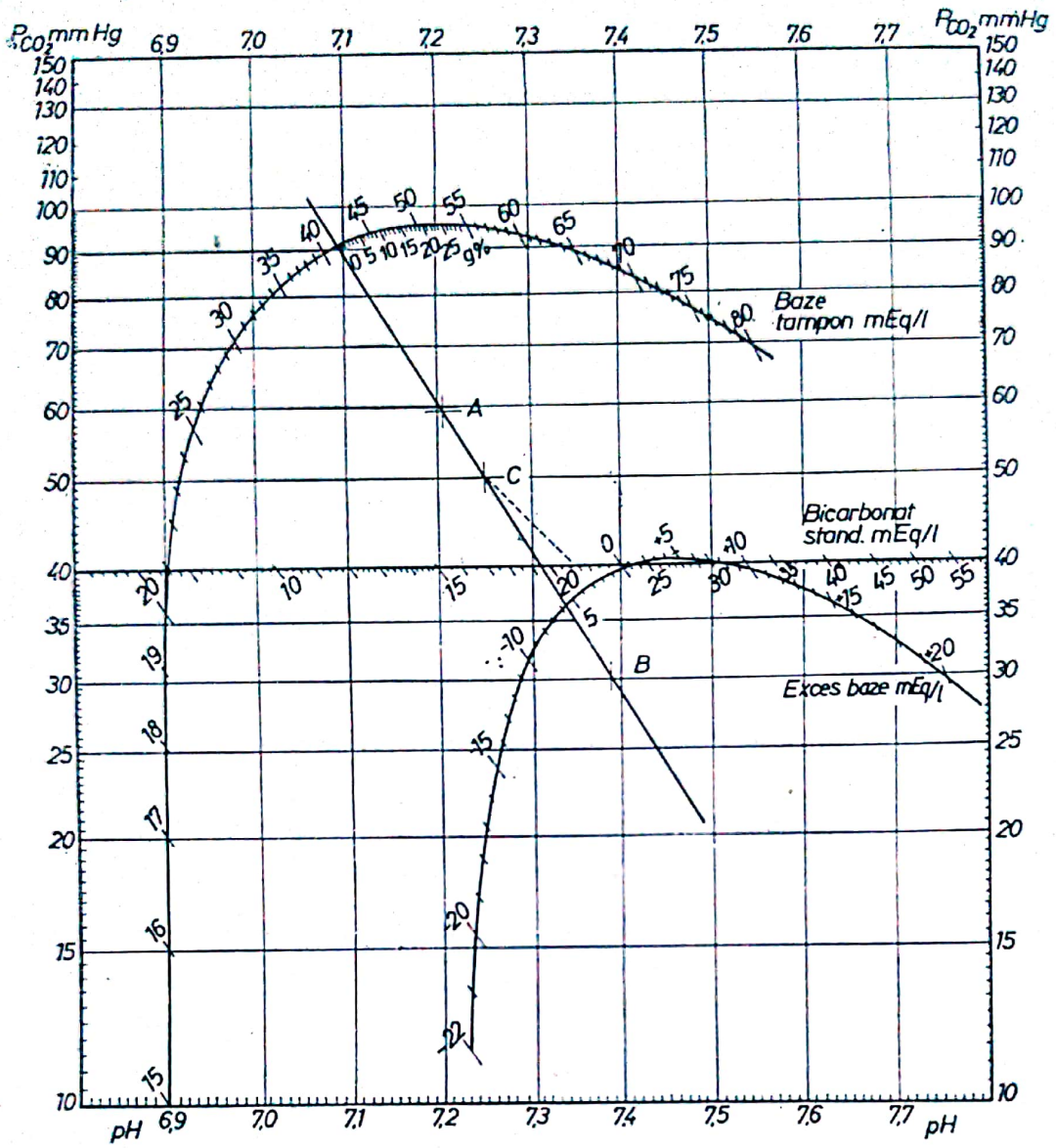
$$pCO_2 = \frac{B-50}{100} \times CO_2\%$$

în care B = presiunea barometrică (mm Hg) a camerei, iar 50 reprezintă tensiunea vaporilor de apă la 38°C, temperatura la care circulă apa în camerele de echilibrare și în jurul electrozilor din aparatul Astrup.

Cele două valori ale *p*H-ului (pH_1 și pH_2) obținute după echilibrarea sîngelui cu CO_2 permit determinarea următorilor parametri ai echilibrului acido-bazic :

a) Presiunea parțială a bioxidului de carbon (pCO_2) : valori normale 40—45 mmHg, crescute în acidoză (peste 45 mm Hg) și scăzute în alcaloza (sub 35 mm Hg).

Scanned with OKEN Scanner



Presiunea barometrică	764 mm Hg	Citiri			Rezultate	
Procentaj CO_2	Cilindrul Nr. 1 : 8,25%	Înainte de echilibrare	pH actual = 7,25		P_{CO_2} actual	49,7 mm Hg
	Cilindrul Nr. 2 : 4,20%				Exces baze	-6,1 mEg/l singe
Presiunea parțială a CO_2	Cilindrul Nr. 1 : 59 mm Hg	După echilibrare	P_{CO_2} sup.	pH = 7,25	Baze tampon	41,4 mEg/l singe
	Cilindrul Nr. 2 : 30 mm Hg		P_{CO_2} inf.	pH = 7,38	Bicarbonat stand	19,2 mEg/l plasmă
Hemoglobina	14 g / 100 ml				Bicarbonat actual	21,0 mEg/l plasmă
Saturarea în oxigen	100 %				Total CO_2	22,5 mEg/l plasmă

Cilindrul Nr. 1 $\quad P_{CO_2} = \frac{(764 - 50) \times 8,25}{100} = 59$ mm Hg

Cilindrul Nr. 2 $\quad P_{CO_2} = \frac{(764 - 50) \times 4,20}{100} = 30$ mm Hg

Fig. 2.12. Nomograma completă Siggard Andersen și K. Engel.

Scanned with OKEN Scanner

b) Excesul de baze (B.E.) pune în evidență surplusul de acizi sau baze față de valorile normale în condiții standard de *p*H (7,40), pCO_2 (40 mmHg) și temperatură (38°). În condiții ideale E.B. este 0 (limite admise de la —2,3 la +2,3); acidoza este caracterizată prin valori mai mici de —3, iar alcaloza prin valori care depășesc +3.

c) Bicarbonații standard (SB) asigură excluderea erorilor produse de tulburările respiratorii întîlnite în tehnica „rezervei alcaline". Cu această metodă bicarbonații plasmatici se determină în anumite condiții standard: presiune CO_2 fixă (= 40 mmHg), oxigenare completă a hemoglobinei (pentru a evita erorile generate de respirație) și temperatură 38°; valoarea normală a bicarbonaților standard este de 21,2—24,8 mEq/l. Deși este o probă de mare fidelitate, bicarbonatul standard nefiind influențat de variațiile presiunii CO_2 și de saturarea în oxiden, are totuși inconvenientul că reprezintă numai puterea tampon a bicarbonaților $\frac{CO_3HB}{CO_3H_2}$, deci aproximativ 75% din puterea tampon a sîngelui.

d) Bazele tampon (buffer base — B.B.) reprezintă suma concentrației anionilor tampon sanguini (bicarbonat, hemoglobină, proteinat) care pot

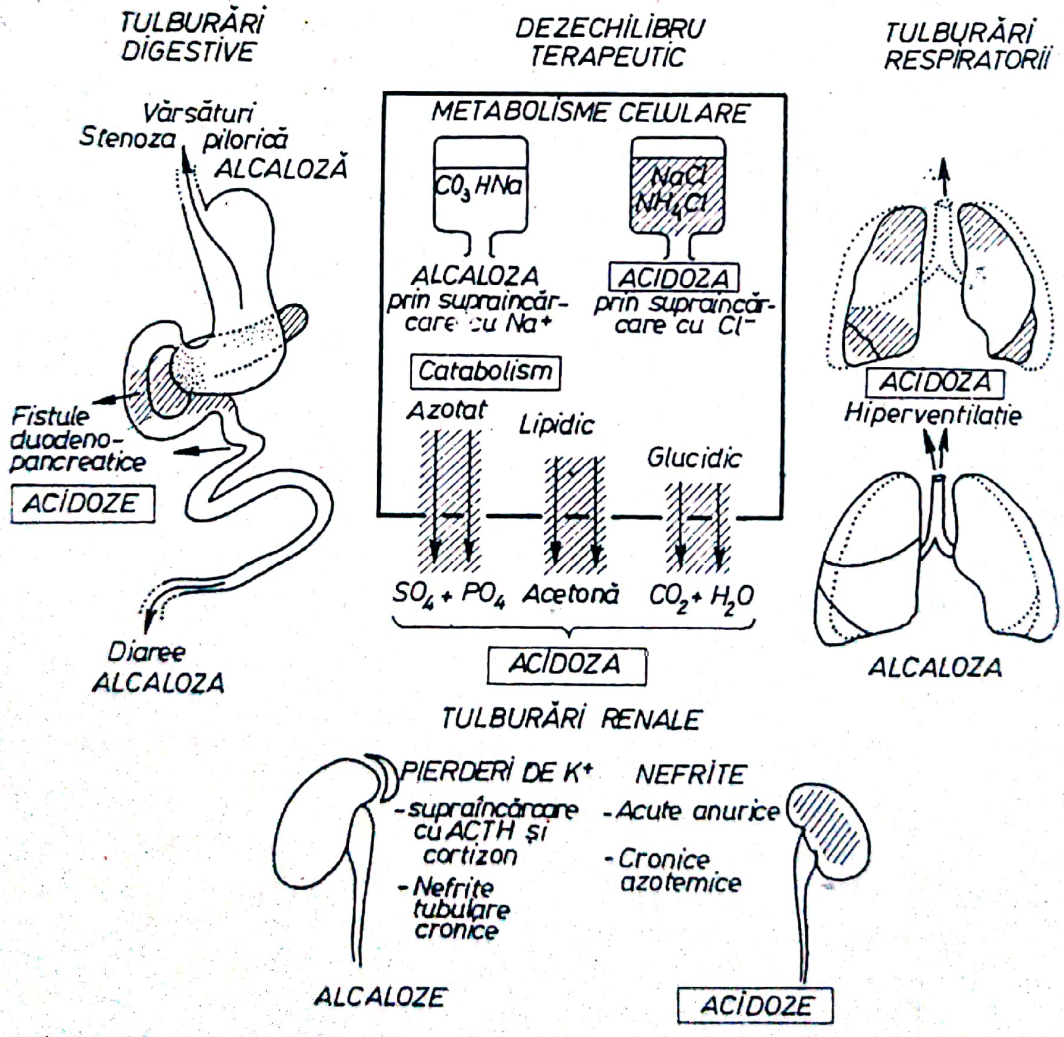


Fig. 2.13. Mecanisme patogenice în producerea dezechilibrelor acido-bazice.

Scanned with OKEN Scanner

accepta H^+ și indică capacitatea de tamponare a sîngelui ; ele pot scădea în anemii și hipoproteinemii, fără modificări apreciabile ale rezervei alcaline (bicarbonatul actual) ; valori normale 46—52 mEq/l.

e) Bazele tampon normalizate (N.B.B.) = valoarea B.B. determinată la pH 7,40 și pCO_2 de 40 mm Hg ; se află scăzînd B.E. din B.B.

f) Bicarbonatul actual (A.B.) reprezintă conținutul plasmatic al HCO_3 la pCO_2 actual și are valori normale 20—27 mEq/l.

g) CO_2 total (liber și legat sub formă de HCO_3) factor combinat — respirator și metabolic — se determină prin calcul :

CO_2 total = $0{,}03 \times CO_2$ actual + $AHCO_3^-$; ($AHCO_3^-$ = bicarbonat actual) ; valori normale 25—27 mEq/l.

Pentru determinarea constantelor Astrup este necesar să fie cunoscut pH-ul actual al sîngelui, pH_1 (corespunzător concentrației mici de CO_2) și pH_2 (corespunzător concentrației mai mari de CO_2), ambele după echilibrare.

Prezentăm spre orientare o serie de cauze și variații ale unor parametrii din cursul acidozelor (fig. 2.13), a alcalozelor și aspecte ale tulburărilor acidobazice în unele sindroame clinice (Tabel nr. II.9) în care sînt luați în considerare parametrii ce pot fi determinați cu ușurință în majoritatea unităților sanitare.

Tabel nr. II.9

Echilibrul acido-bazic în unele sindroame clinice

	pH	HCO_3^- (mEq/l)	pCO_2 mm Hg
I. *Sindroame clinice cu acidoză metabolică*			
A. Prin exces de H^+			
1) Metabolism intermediar viciat: diabet, comă diabetică, inaniție, stări febrile, hipoxie, comă uremică, comă hepatică.	↓	↓	↓↑ Normal
2) Intoxicații acute cu aport excesiv de H^+, ingestie de acizi nevolatili (sulfuric), antigel, alcool metilic, clorură de amoniu.	↓	↓	↓↑ Normal
3) Deficit de eliminare de H^+: insuficiențe renale (acute și cronice), catabolism crescut (infecții, terapie steroidică, distrugeri musculare, șoc.	↓	↓	↑↓
B. Prin deficit primar de baze.			
1) Pierderi digestive; diarei (toxice, infecțioase), pierderi de sucuri alcaline (pancreatice, intestinale, biliare), administrări îndelungate de rășini schimbătoare de ioni.	↓	↓	↓↑
2) Pierderi excesive urinare: insuficiență corticosuprarenală, diuretice			
II. *Sindroame clinice cu alcaloză metabolică*			
1) Aport crescut de baze: alcaline în ulcerul gastro-duodenal, perfuzii cu bicarbonat, Tham, lactat, etc.	↑	↑	↑↓ Normal

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. II.9 (continuare)

2) Eliminare renală redusă a bazelor în hipercalcemiile prelungite: (osteopatii demineralizante, hiperparatiroidism, intoxicații cu vit. D, tumori osoase)			
3) Pierderi excesive de H^+: vărsături, aspirații gastrice prelungite, hipopotasemie (cu migrarea intracelulară a H^+ și hipocloremie (cu reabsorbția crescută de bicarbonat).			
III. *Sindroame clinice cu acidoză respiratorie*			
1) Prin afectarea centrului respirator: intoxicații anestezice, opiacee, exces de CO_2, barbiturice, traumatisme, tumori, infecții, accidente vasculare cerebrale.	↓	Normal ↓↑	↑
2) Prin obstruarea căilor respiratorii: corpi străini, bronhospasm, tumori, astm bronșic.			
3) Prin afectarea cutiei toracice: cifoze, scolioze, toracoplastii, miastenie, poliomielită, curarizare, etc.			
4) Prin afecțiuni pleuro-pulmonare: edem pulmonar acut, pneumonii, embolii atelectazii, infarct, pahipleurite, bronșiectazii, scleroemfizem			
IV. *Sindroame clinice cu alcaloză respiratorie*	↑	Normal ↓↑	↓
1) Stimularea directă a centrului respirator: Hemoragii cerebrale, traumatisme, tromboze, infecții, etc.			
2) Intoxicații: endogene (uremică, hepatică, diabetică), exogene (toxiinfecțioase, medicamentoase)			
3) Anemii grave			
4) Anestezie (asistare mecanică)			
5) Afecțiuni pulmonare (colagenoze, sindrom de membrană alveolo-capilară)			
6) Psihice (anxietate, psihopatii).			

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A PLĂMÎNULUI

Explorarea funcției respiratorii a plămînului concură, împreună cu celelalte mijloace de diagnostic (clinic, radiologic etc.) la stabilirea diagnosticului funcțional : prezența sau absența insuficienței pulmonare, gradul insuficienței, mecanismele care au participat la instalarea acesteia, rezervele funcționale ale plămînului și gradul de reversibilitate al tulburărilor funcționale. În interpretarea rezultatelor obținute trebuie însă avut în vedere faptul că nu se poate stabili o concordanță perfectă între gradul leziunilor pulmonare, activitatea sa funcțională și mecanismele compensatorii. Pe de altă parte insuficiențe funcționale pulmonare se pot întîlni și în boli ale altor organe dar care au răsunet pulmonar (boli ale aparatului cardiovascular, boli sanguine, musculare, nervoase).

Funcția respiratorie a plămînului poate fi divizată schematic în următoarele etape : ventilația prin care se asigură împrospătarea aerului la nivelul membranei de schimb gazos, perfuzia sanguină pulmonară, (circulația sîngelui prin patul capilar alveolar) și difuziunea alveolo-capilară.

Explorarea funcțională pulmonară trebuie să cuprindă aceste etape și, în funcție de aspectele clinice, să aprofundeze acele mecanisme care sînt mai strîns corelate cu procesul patologic și etapa funcțională afectată. Trebuie de asemenea avute în vedere rezervele funcționale ale plămînilor (rezervele ventilatorii reprezintă de 20 ori valoarea ventilației de repaus, iar perfuzia pulmonară poate crește de 5—6 ori față de debitul bazal), ce pot compensa perfect tulburări pe care le relevă explorarea parcelară a funcției globale sau investigația selectivă a unor teritorii pulmonare separate.

EXPLORAREA VENTILAȚIEI

Ventilația asigură reîmprospătarea cu aer atmosferic a aerului alveolar care participă la schimburile de gaze de la nivelul membranei alveolo-capilare.

Etapa ventilatorie se efectuează în doi timpi : ventilația externă și ventilația internă.

Ventilația externă determină, prin modificări alternative și ritmice ale cutiei toracice, pătrunderea și ieșirea gazelor din căile respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Desfăşurarea sa presupune participarea cutiei toracice şi a componentelor aparatului respirator propriu-zis : căi respiratorii, pleură, pulmon, precum şi a mecanismelor reglatorii.

Ventilaţia normală apare ca răspuns la contracţia musculaturii respiratorii : forţei dezvoltate de musculatura respiratorie i se opun o serie de rezistenţe : rezistenţa ţesuturilor elastice pulmonare ; rezistenţa ţesuturilor neelastice pulmonare ; rezistenţa căilor traheobronşice.

1) *Rezistenţa ţesuturilor elastice pulmonare* este determinată de forţele care se opun măririi de volum a plămînului şi care iau naştere la nivelul suprafeţei alveolare (tensiunea superficială modificată de surfactant) şi la nivelul elementelor plastice ale parenchimului pulmonar. Presiunea aplicată asupra lor de musculatura inspiratorie va produce o deformare tridimensională a volumului, care determină apariţia unei forţe opuse, denumită presiunea de retracţie elastică ; între mărimea volumului pulmonar şi presiunea elastică (P el) există o relaţie lineară : P el = = F × V, de unde :

$$\text{elastanţa} = \frac{\text{P el}}{\text{V}}, \text{ iar complianţa} = \frac{\text{V}}{\text{P el}}$$

Elastanţa exprimă cifric creşterea presiunii intrapulmonare pentru o creştere de volum cu 1 litru. Complianţa exprimă cifric creşterea de volum a plămînului dată de ridicarea presiunii intrapulmonare cu 1 cm H_2O ; ea indică gradul de distensibilitate a plămînului, ca atare complianţa are semnificaţia rezistenţei ţesutului pulmonar la expansiune.

Se pot distinge două tipuri de rezistenţe elastice :

— rezistenţa elastică pulmonară determinată de tensiunea superficială alveolară şi ţesutul elastic al parenchimului pulmonar care are tendinţa să reducă volumul pulmonului ;

— rezistenţa elastică toracică care are tendinţa să destindă pulmonul.

Aceasta explică de ce în distrucţii întinse ale fibrelor elastice (emfizem pulmonar), toracele se va lăsa destins şi capacitatea reziduală va creşte.

Poziţia expiratorie de repaus, în ansamblul pulmon-torace, va fi intermediară între aceste două poziţii extreme rezultînd că „resorturile" pulmonare sînt puţin alungite, iar cele toracice puţin comprimate ; aceste proprietăţi elastice studiate în repaus alcătuiesc complianţa statică.

2) *Rezistenţa ţesuturilor neelastice* este determinată de rezistenţele prin inerţie ale plămînilor, ale elementelor toracelui (componenta tisulară) şi ale aerului din canalele aeriene (componenta gazoasă).

3) *Rezistenţa opusă de căile traheo-bronşice* este realizată de presiunea vîscoasă tisulară (generată de frecarea externă a fluxului gazos) şi de presiunea necesară pentru a învinge rezistenţa curentului gazos (ca rezultat al frecării moleculelor de gaz între ele sau cu pereţii canalelor aeriene). Lucrul mecanic pe care trebuie să-l efectueze muşchii respiratori împotriva rezistenţelor elastice şi la flux, pentru a produce debitul ventilator necesar schimburilor gazoase prin membrana alveolo-capilară reprezintă travaliul ventilator (W).

Scanned with OKEN Scanner

În exprimarea parametrilor exploratori ai respirației pulmonare se folosesc o serie de simboluri și sufixe redate în tabelul nr. III.1.

Tabelul nr. III. 1

Simboluri și sufixe utilizate în explorarea respiratorie*

Simbol	Definiție	Sufix	Definiție
V	volum (gaz sau sînge)	I	gaz inspirat
$\dot{V}$	volum de gaz/unitate timp	E	gaz expirat
$\dot{Q}$	volum de sînge/unitate timp	A	gaz alveolar
P	presiune		
F	concentrație fracțională în gaz uscat	P B	presiune barometrică
C	complianță	a	sînge arterial
S	saturație	V	sînge venos
f	frecvență respiratorie	C	sînge capilar
R	rezistență	P	pulmon
TL	factor de transfer	m	membrană alveolară
G	conductanță (1/R)	t	țesut pulmonar
		tor	torace
		ca	căi aeriene

Prescurtări BTPS = body temperature, standard pressure, saturated (temperatura corpului 37°C, presiunea barometrică ambiantă și saturație cu vapori de apă 100% = 47 mm Hg.)

STPD = standard temperature and pressure, dry (t=0°C, presiune 760 mm Hg, saturație vapori apă = 0)

VOLUMELE PULMONARE

Volumele pulmonare și subdiviziunile lor (fig. 3.1 și tab. III. 2)

Capacitatea vitală (CV) reprezintă volumul de aer care poate fi expulzat la un expir maxim după un inspir maxim. Acesta este format din volumul curent (VT), volumul inspirator de rezervă (VIR) și volumul expirator de rezervă (VER).

Volumul curent (VT) este volumul de aer vehiculat într-o respirație obișnuită, determinat de obicei în repaus.

Volumul inspirator de rezervă (VIR) este volumul de aer care poate fi introdus în plămîni la un inspir maxim, în plus față de inspirul obișnuit.

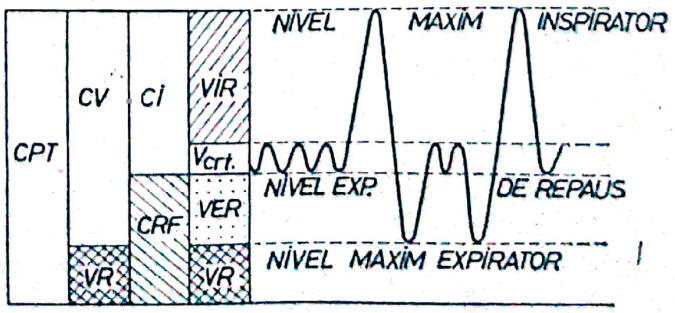


Fig. 3.1. Volumele pulmonare statice.

Tabelul nr. III. 2

Volumul pulmonar total şi subdiviziunile sale

Iniţiale	Denumirea parametrului	Definiţii
CPT	capacitate pulmonară totală	— volumul de aer aflat în plămîni la nivelul inspirului maxim
CV	capacitate vitală	— volumul de aer ce poate fi expulzat din plămîni, de la inspir la expir maxim
VR	volumul rezidual	— volumul de aer rămas în plămîni la nivelul expirului maxim
VT(V_{crt})	volum curent	— volumul de aer vehiculat în respiraţia obişnuită
CRF	capacitate reziduală funcţională	— volumul de aer aflat în plămîni la sfîrşitul eliminării volumului curent
VIR	volumul inspirator de rezervă	— volumul de aer ce poate fi introdus în plămîni peste nivelul inspirului obişnuit
VER	volumul expirator de rezervă	— volumul de aer ce poate fi expulzat de la nivelul expirului obişnuit (CRF)
CI	capacitate inspiratorie	— volumul de aer ce poate fi inspirat de la nivelul expirului obişnuit
VI	volumul de închidere	— volumul la care începe închiderea căilor aeriene periferice în zonele bazale (cca 20% din CV)

Volumul expirator de rezervă (VER) este volumul de aer care poate fi expulzat din plămîn la un expir maxim, de la nivelul expirului obişnuit.

Volumul rezidual (VR) reprezintă volumul de aer rămas în plămîn la nivelul unui expir maxim.

Capacitatea reziduală funcţională (CRF) este reprezentată de volumul de aer rămas în plămîn la sfîrşitul unui expir obişnuit, adică :

$$CRF = VER + VR$$

Capacitatea inspiratorie (CI) este volumul de aer care poate fi introdus în plămîni într-un inspir maxim de la nivelul unui expir obişnuit.

$$CI = VT + VIR, \text{ iar}$$

$$CI + CRF = CPT$$

Capacitatea pulmonară totală (CPT) este alcătuită din capacitatea vitală (CV) plus volumul rezidual (VR).

Volumul de închidere sau „closing volume" este volumul la care, în cursul unei expiraţii maximale lente, se produce începutul oclu-

Scanned with OKEN Scanner

ziei căilor aeriene din teritoriile pulmonare distale ; se exprimă procentual din CV ; VI = VR + aprox. 20% CV.

Determinarea volumelor pulmonare se face prin diverse metode.

Spirografia este metoda uzuală de măsurare a volumelor de aer mobilizabile, cu ajutorul unui spirograf, pacientul respirînd într-un circuit închis. Ca principiu general, circuitul unui spirograf este alcătuit dintr-un spirometru umed cu înregistrare kimografică, un sistem de absorbție a CO_2 și o serie de valve care dirijează în sens unic aerul în circuit (spirografe neventilate) sau fiind prevăzut cu o pompă cu debit reglabil (spirografe ventilate). Rezultatul înregistrării este un grafic numit spirogramă (fig. nr. 3.2) pe care se pot calcula volumele pulmonare mobilizabile (CV, VT, VIR, VER) și o serie de debite ventilatorii ; există

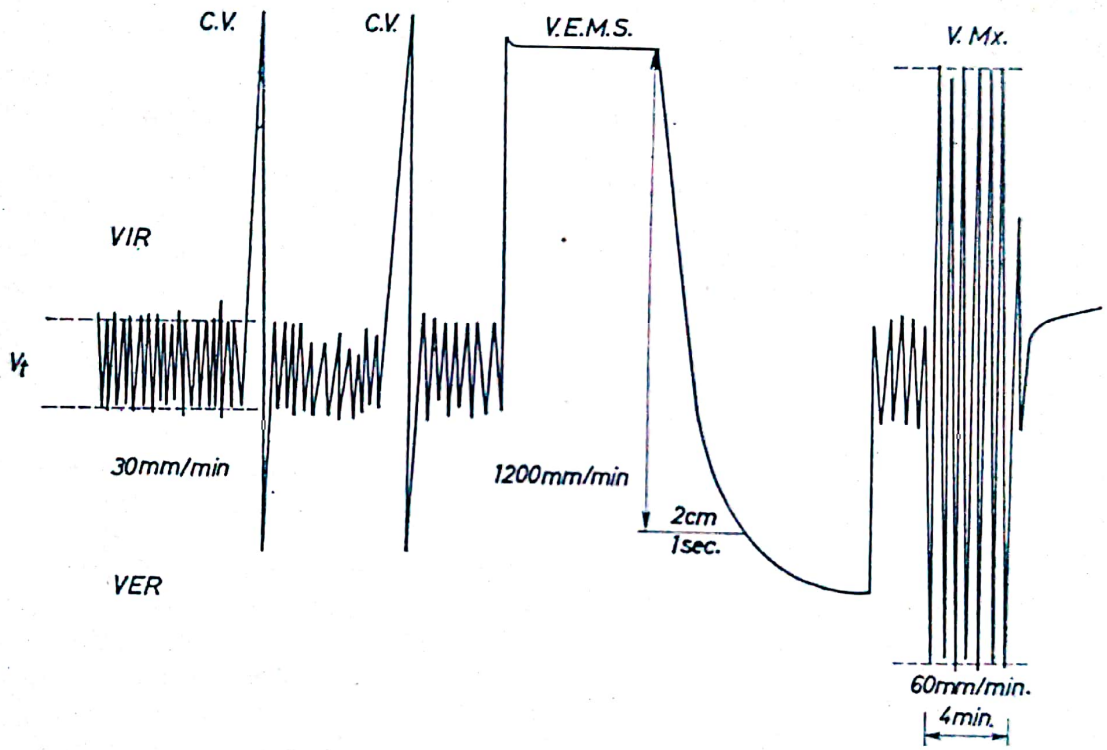


Fig. 3.2. Spirogramă : CV, VEMS, VE se măsoară în cm, valorile obținute înmulțindu-se cu factorul de conversie al aparatului și corectate B.T.P.S.

spirometre electronice la care volumele sînt afișate cifric prin calcul derivat din debitul expirator.

Volumul rezidual (VR) și capacitatea pulmonară totală (CPT) nu se măsoară direct ci se obțin prin calcul din capacitatea reziduală funcțională (CRF), cel mai frecvent prin utilizarea diluării unui gaz test, obișnuit heliu (se pot folosi și alte gaze inerte, cum ar fi argonul, xenonul, kriptonul). Pentru determinarea CPT poate fi folosită metoda cu respirație unică de heliu, iar pentru determinarea CRF metoda pletismografică sau metoda spălării azotului alveolar.

Pregătirea pacientului pentru înregistrarea spirogramei.

Determinarea spirogramei se face în condiții de repaus fizic, la 3—4 ore după ultima masă și cu medicația activă asupra centrilor respiratori întreruptă de cel puțin 24 ore. Ambianța favorabilă și îmbrăcămintea

Scanned with OKEN Scanner

lejeră (nodul cravatei, cureaua pantalonilor sau cordonul pe talie) contribuie la obținerea unor valori cît mai apropiate de realitate.

Trebuie să ne asigurăm colaborarea perfectă a pacientului (tendința de a micșora voluntar volumele mobilizate în cazuri de pensionări, concedii medicale etc.) și să excludem factorii emoționali care ar putea influența rezultatele.

Instruirea prealabilă a pacientului și solicitările din cursul probei trebuie făcute cu un ton adecvat, iar perioada de acomodare cu piesa bucală și cu respirația în circuit închis este necesar să fie suficient de lungă ; determinările se fac în poziție șezînd sau în picioare.

1) *Capacitatea vitală (CV).* Determinarea se face de mai multe ori, eventual după o perioadă de odihnă, luîndu-se în calcul valoarea cea mai mare. Atunci cînd înregistrarea se efectuează la intervale de timp pentru a urmări dinamic evoluția CV se vor folosi aceleași condiții.

CV poate fi efectuată începînd cu inspirul maxim, sau cu expirul maxim urmat de inspirul maxim. CV poate fi calculată și pe curba VEMS sau VIMS.

Măsurarea valorilor CV înregistrate pe spirogramă, numite și valori reale sau actuale, se face în cm : numărul de cm obținut se înmulțește cu o cifră care reprezintă numărul de ml gaz introduși sau scoși din circuit la o deplasare a peniței kimografului de 1 cm (pentru Pulmotest Godart — 300).

Tabelul nr. III. 3

Factor de corecție	Temperatura aerului inspirat °C
1.102	20
1.096	21
1.091	22
1.085	23
1.080	24
1.075	25
1.068	26
1.063	27
1.057	28
1.051	29
1.045	30
1.039	31
1.032	32
1.026	33
1.020	34
1.014	35
1.007	36
1.000	37

Ex. 12 cm. × 300 = 3600 ml = = 3,6 l aer.

Valoarea obținută se înmulțește cu factorul de corecție BTPS (body temperature, pressure saturated) (tabel nr. III.3), factor care uniformizează valorile CV la temperatura de 37°, presiune de 760 mm Hg și saturație a vaporilor de apă de 100%, adică le raportează la condițiile aerului alveolar. CV reală astfel obținută se raportează la valoarea teoretică.

Valorile teoretice ale CV sînt calculate în funcție de vîrstă, sex, talie sau suprafață corporală după diverse formule reprezentînd în general rezultatele unor studii pe loturi de indivizi normali, statistic semnificative.

Pentru copii și tineret între 4—17 ani pot fi folosite valorile date de Stewart (tabel nr. III.4).

Tot pentru calcularea CV teoretice la copii poate fi folosită formula lui Cara :

$$CV = K\ (2{,}5\ Sc)$$

Sc = suprafața corp m^2

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. III. 4

Valorile teoretice ale CV la băieți și fete în funcție de vîrstă și înălțime (după Stewart)

Vîrsta, ani	Băieți			Fete		
	Înălțime medie în cm	CV medie cm³	Limite de variație	Înălțime medie în cm	CV medie cm³	Limite de variație
4	103,4	792	500—900	95,4	664	350—850
5	106,8	927	600—1150	106,4	888	6000—1200
6	112,2	1154	800—1600	111,5	1085	700—1600
7	116,8	1290	900—2200	114,4	1228	900—1800
8	121,8	1468	1550—2100	121,0	1401	800—1950
9	129,9	1715	1200—2300	127	1513	1000—2250
10	133,4	1872	1400—2650	132,1	1672	900—2400
11	137,8	1991	1300—2800	135,9	1799	1250—2500
12	141,4	2182	1300—3300	144,0	2053	1400—2900
13	148,7	2458	1700—4000	151,4	2349	1550—3600
14	154,8	2712	1400—4300	156,6	2607	1900—3800
15	159,9	3145	1850—4400	157,8	2702	1900—3700
16	167,2	3425	2100—4300	160,1	2778	2050—3500
17	171,4	3776	2400—4500	162,6	2943	2250—3400

în care K =

5 ani = 0,4
6 ani = 0,5
7 ani = 6,6
8 ani = 0,67
10 ani = 0,82
12 ani = 0,9
15 ani = 0,96
20 ani = 0,99

La noi sînt folosite pentru calcularea CV teoretice la adulți formulele CECO (Comunitatea europeană a cărbunelui și oțelului) :

$T^3 \times fv \times 0,8$ (pentru femei) ;
T^3 = talia la cub ;
fv = factor de vîrstă (vezi tab. III.5).

Capacitatea vitală este un test static cu valoare diagnostică limitată, dar devine utilă atunci cînd este interpretată dinamic în timp, sau în corelație cu alte teste funcționale.

CV actuală, peste 80% din CV teoretică se încadrează în limite normale ; valori sub 80% se încadrează într-o disfuncție ventilatorie de tip restrictiv. Prin restricție se înțelege în general o excludere anatomică sau funcțională de parenchim.

CVa între 60%—80% = restricție discretă
CVa între 50%—60% = restricție medie
CVa sub 50% = restricție severă.

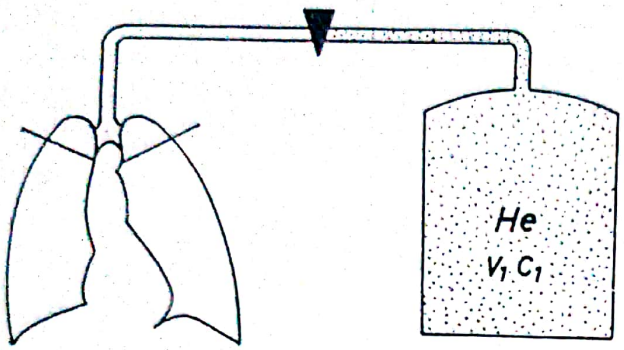
Scăderea capacității vitale poate fi produsă de :

a) factori care limitează expansiunea toracelui, boli neuromusculare, deformații osoase, cifoze, cifoscolioze, morb Pott ;

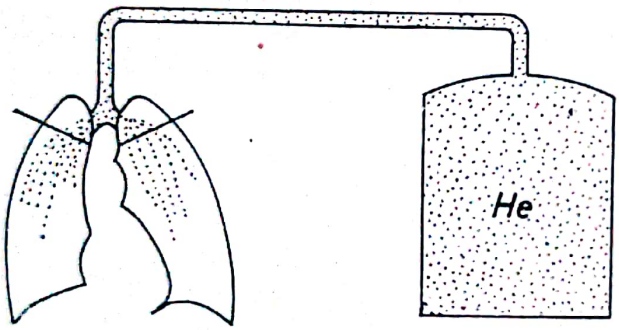
Scanned with OKEN Scanner

b) modificări ale excitabilității centrului respirator : traumatisme craniene, hemoragii cerebrale, intoxicații exo- sau endogene (medicamente, uremie, diabet etc.) ;

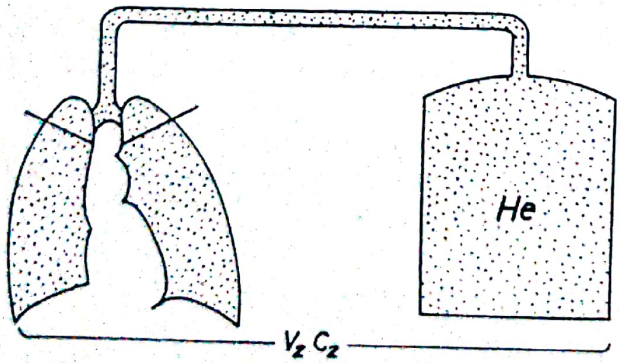
c) modificări ale căilor eferente : traumatisme ale coloanei cervicale, meningite, poliomielite, blocarea sinapselor căilor eferente, intoxicații etc. ;



1 FAZA INIȚIALĂ



2 FAZA DE AMESTEC (TIMP DE MIXICA)



3 DETERMINAREA C.R.F.

Fig. 3.3. Determinarea CRF prin metoda diluției heliului.

d) factori care limitează excursiile diafragmului : ascită, abdomen acut ;

e) factori care limitează expansiunea plămînilor : procese pleurale, cardio-pericardice, hernie diafragmatică, fibroze pulmonare, suprimare de parenchim funcțional (leziuni distructive, ocluzii bronșice), procese exsudative, rezecții chirurgicale etc.

2) *Volumul rezidual* (VR), este singurul volum nemobilizabil.

Metoda cea mai frecvent utilizată pentru determinarea V.R. este diluția heliului într-un circuit închis pe baza următorului principiu : gazul test (heliu) într-o concentrație C_1 cunoscută se găsește într-un spațiu închis, de volum cunoscut (spirograf) V_1.

Pacientul este conectat la aparat, se înregistrează pe un kimograf volumul curent și se determină concentrația finală a heliului (fig. nr. 3.3).

Din relația $\frac{V_1}{V_2} = \frac{C_2}{C_1}$ se poate determina valoarea V_2 care reprezintă CRF (capacitatea reziduală funcțională).

$$V_2 = \frac{V_1 \cdot C_1}{C_2}$$

Pentru determinarea VR se utilizează un spirograf (tip

Scanned with OKEN Scanner

pulmotest) ventilat și stabilizat de volum și un analizor de gaze (tip pulmoanalizor) conectat cu circuitul spirografic. Într-o primă etapă este necesară determinarea spațiului mort al aparatului (sistem de conducte, pompă) care se face tot prin metoda diluției heliului. După ce în clopotul spirografului se introduc anumite cantități de aer și heliu, pacientul este conectat la sfîrșitul unui expir obișnuit (end-expir), se înregistrează pe kimograf un volum curent în respirația normală și la anumite perioade se determină la pulmoanalizor concentrația de heliu ; după echilibrarea concentrației heliului în sistemul circuit spirografic/subiect, se determină o capacitate vitală. Concentrația finală rezultă printr-un procedeu de extrapolare (fig. 3.4.).

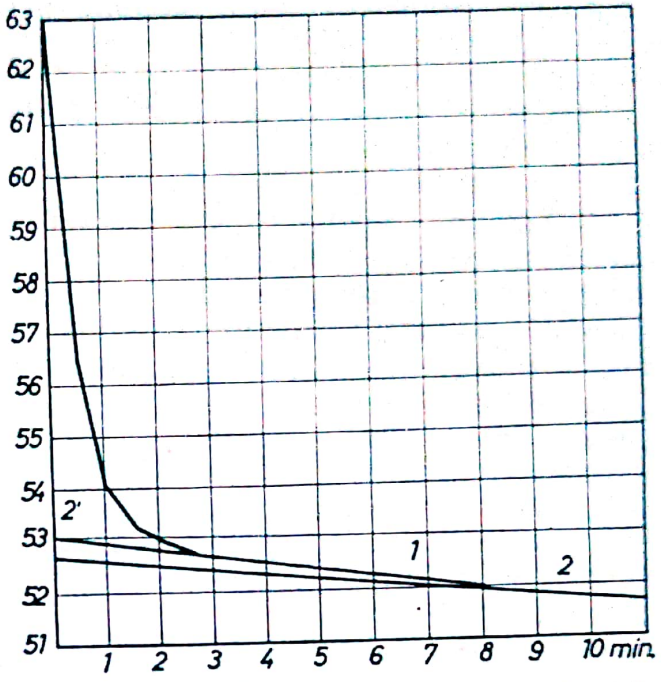


Fig. 3.4. Curba de diluție a heliului (timp de mixică).

Calculul capacității reziduale funcționale se face astfel :

$$CRF = \frac{V_{sm} + V_{a \cdot ad} \times C_1}{C_2}$$

V_{sm} = Volumul spațiului mort

$V_{a \cdot ad}$ = Volumul de aer adăugat

Volumul rezidual (VR) = CRF — VER ; valoarea obținută se corectează la B.T. P.S.

CRF și VR pot fi exprimate în cifre absolute (cm^3 sau litri) dar și procentual față de capacitatea pulmonară totală sau față de valorile teoretice ; față de CPT valorile VR·100/CPT sînt între 19,5 și 32,5% (CECO).

VR crește cu peste 150% din valorile teoretice (vezi tabel CECO) în bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC).

3) *Capacitatea pulmonară totală* reprezintă suma CV și VR ; valoarea reală se compară cu cea teoretică.

Valorile normale ale CPT variază cu ± 20%, față de valoarea teoretică rezultată din tabelul III.5.

Scăderi ale valorilor statice se întîlnesc în variante circumstanțe patologice : reduceri ale parenchimului pulmonar (exereze, procese distructive extinse) : reduceri ale distensibilității pulmonare (fibroze difuze, plămîni de stază) ; procese care ocupă spații în parenchim (edem pulmonar, infarct pulmonar, tumori) ; obstruarea căilor aeriene (corpi străini intrabronșici, tumori) ; limitarea mișcărilor diafragmului (sarcină, ascită, obezitate, tumori abdominale, paralizie diafragmatică) ; limitarea expansiunii plămînului (pahipleurite, aderențe pleurale, hernie diafragmatică) ; limitarea mișcărilor peretelui toracic (leziuni costale, cifoscolioze, nevralgii) ; reducerea forței musculaturii respiratorii (miopatii, leziuni de neuron motor periferic).

Scanned with OKEN Scanner

Procesele restrictive pot afecta CPT şi subdiviziunile acesteia sau numai CV, VR rămînînd normal (sindrom restrictiv).

Creşterea volumelor pulmonare poate fi fiziologică, în condiţii de antrenament, sau patologică în special VR, situaţie întîlnită în hiperinflaţie datorită scăderii forţei retractile a parenchimului (emfizem) sau reducerii calibrului căilor aeriene periferice (bronşită, astm).

DEBITE VENTILATORII

Debitele ventilatorii sînt valori convenţionale care măsoară cantitatea de aer ce pătrunde în plămîn în unitatea de timp ; cu ajutorul acestora se poate aprecia funcţia de pompă de aer (bellows function) a aparatului toraco-pulmonar în condiţii de repaus şi efort.

Legătura între teritoriul alveolar şi aerul atmosferic este realizată de către căile respiratorii superioare şi arborele bronşic. Elementul motor pentru introducerea şi expulzarea aerului în şi din plămîni este musculatura respiratorie, prin intermediul cuştii toracice şi pleurei. Fibrele nervoase provenind din nervii vagi şi simpaticul cervico-dorsal formează un plex peribronşic de la care pleacă filete motorii pentru musculatura bronhică, parasimpaticul avînd rol constrictor, iar simpaticul rol dilatator.

Studiul funcţiei ventilatorii se realizează cu o bună colaborare din partea bolnavului prin metode relativ simple.

Ventilaţia de repaos (V rep) sau *debitul ventilator de repaos*. Reprezintă cantitatea de gaz ventilată în unitatea de timp (1 min) în condiţii evazibazale : repaos fizic, temperatura ambiantă la 18—20°C pe nemîncate.

Ventilaţia de repaos poate fi determinată prin utilizarea unor gazometre (tip Tissot sau Godart) cu debitul conectat la circuitul expirator al bolnavului. Cu ajutorul spirografului $\dot{V}$ rep. este calculată prin produsul dintre volumul curent şi frecvenţa ventilatorie : $\dot{V}$ rep. = VT × f. Valoarea astfel obţinută se corectează BTPS şi se exprimă în l/min sau procente din valoarea teoretică.

Frecvenţa ventilatorie reprezintă numărul de cicluri ventilatorii (un ciclu fiind reprezentat de faza inspiratorie urmată de faza expiratorie) în unitatea de timp : 12—15 cicluri/min. pentru bărbaţi, 16—17 cicluri/min pentru femei.

Pe spirogramă frecvenţa se calculează prin înregistrarea continuă a volumului curent cel puţin 5 minute.

Valorile reale ale $\dot{V}$ rep. se compară cu valorile teoretice obţinute după una din următoarele formule :

— Formula Baldwin-Counrand :

3,6 l × m^2 suprafaţa corporală pentru bărbaţi

3,2 l × m^2 suprafaţa corporală pentru femei.

Scanned with OKEN Scanner

— Formula Rossier :

$\dot{V}O_2$ (ml/min) reală × 28 pentru femei

$\dot{V}O_2$ (ml/min) reală × 30 pentru bărbați

$\dot{V}O_2$ = consumul de O_2/min.

Limitele $\dot{V}O_2$ sînt considerate ca normale între —10% și +20%.

Determinarea consumului de O_2 ($\dot{V}O_2$ ml/min) se face prin metoda cu circuit deschis, sau spirografic : în circuit deschis aerul expirat este colectat într-un sac Douglas-Haldane și apoi se face analiza gazului expirat la pulmoanalizor ; prin metoda spirografică pe diagramă este înregistrată curba de transfer a O_2 din circuitul drept al spirografului în cel stîng, în funcție de consumul de oxigen al pacientului ; $\dot{V}O_2$ ideal avem numai în condiții bazale.

Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) reprezintă volumul de aer eliminat în prima secundă a unei expirații maxime, forțate, după un inspir maxim (fig. nr. 3.2) ; în mod obișnuit se determină prin metoda spirografică. Se execută cel puțin 4 probe, luîndu-se în considerație valoarea cea mai mare. Curba expiratorie trebuie să fie continuă, fără întreruperi, ultima porțiune fiind lent descendentă (porțiunea independentă de efort). În prima secundă se expulzează 80% din CV, în a doua secundă peste 87% atingîndu-se la sfîrșitul celei de a treia 97% din CV.

Modificări ale morfologiei curbei VEMS pot fi date de o colaborare imperfectă cu pacientul și de greșeli tehnice de înregistrare ; în patologie modificările țin de fenomenele obstructive (obstrucție bronșică, pierderea elasticității pulmonare, diskineziile bronșice).

VEMS-ul măsurat se exprimă în ml (sau litri) și se raportează la valoarea teoretică corespunzătoare vîrstei, înălțimii și sexului subiectului (vezi tabel CECO).

VEMS-ul actual se raportează și la CV actuală după formula :

$$\frac{\text{VEMS real (cifră absolută)} \cdot 100}{\text{CV reală (cifra absolută)}}$$

Acest raport denumit și indice Tiffneau reprezintă modalitatea curentă de diagnostic a sindromului obstructiv în practica medicală.

VEM/0,5 sec și VEM/0,75 sec sînt determinări asemănătoare cu VEMS-ul, cu deosebire că înălțimea pantei se măsoară la 1 și respectiv 1,5 cm de la începutul acesteia față de VEMS care se măsoară la 2 cm.

Se recomandă calcularea VEM/0,5 sec și VEM/0,75 sec ori de cîte ori prima porțiune a pantei este mai lentă.

În condiții normale, la adult VEMS are o valoare medie de 3500 ml (cu variații între 1600—5400 ml), iar la copil 2000 ml (cu variații între 900—4150 ml).

Indicele Tiffneau la adult are valori între 70—85% (81,6 ± 6,6%), la copii sub 12 ani este mai mare de 90%, între 18—20 ani 70—82%. Indicele Tiffneau sub 70% este întîlnit în sindromul de obstrucție bronșică.

La adultul la care cifra absolută a VEMS-ului se situează sub 1200 ml probabilitatea de insuficiență respiratorie este mare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. III. 5

Valorile teoretice ale unor parametri ventilatori (Formule CECO)

Bărbați

Vîrsta	CV/T³	VR/T³	CPT/T³	100.VR/CPT	VEMS/T³	K	100 VEMS/CV
18—19	0,990	0,240	1,230	19,5	0,812	24,6	82,0±10
20—29	1,025	0,275	1,300	21,0	0,818	24,0	80,0±10
30—34	1,020	0,300	1,300	22,5	0,795	23,4	78,0±10
35—39	1,010	0,310	1,320	23,5	0,778	23,0	77,0±9
40—44	1,000	0,320	1,320	24,3	0,757	22,7	75,5±9
45—49	0,990	0,330	1,320	25,0	0,737	22,3	74,5±9
50—54	0,970	0,350	1,320	26,5	0,713	22,0	73,5±9
55—59	0,950	0,370	1,320	28,0	0,684	21,6	72,0±8
60—64	0,930	0,390	1,320	29,5	0,651	21,0	70,0±8
65—69	0,910					20,6	68,0
70—74						20	66,0

Se înmulțește talia ridicată la cub cu coeficientul corespunzător vîrstei subiectului pentru parametrul cercetat.

Pentru femei valorile teoretice sînt de 80% din cele calculate pentru bărbați.

Ventilația maximă (indirectă teoretică) = CV_t (l) × coeficientul corespunzător vîrstei (K).

Raportul $\frac{VEMS \times 100}{CV}$ extrem de util diagnosticului funcțional indică, atunci cînd este scăzut, o obstrucție bronhopulmonară și o obstrucție bronșică adică atît fenomene obstructive ale căilor aeriene cît și modificări globale ale sistemului toracopulmonar din bronhopneumopatia cronică obstructivă.

Obstrucția bronhopulmonară este prezentă ori de cîte ori acest raport este mai mic cu de 2 ori abaterea standard față de media corespunzătoare vîrstei (vezi tabel CECO). Scăderea acestui raport sub 50 indică o obstrucție bronșică severă, iar sub 30 gravă.

DISTENSIBILITATEA PULMONARĂ

Contracția musculaturii inspiratorii generează în interiorul toracelui o presiune negativă care este transmisă uniform suprafeței plămînilor prin intermediul pleurei.

Între inspirul maxim și expirul maxim plămînii își micșorează volumul de aproximativ 4 ori. Expansionarea este asigurată de întregul parenchim, în măsură mai mare de către alveole și mai mică de căile aeriene periferice intrapulmonare. Distensibilitatea este asigurată de structura elastică a parenchimului pulmonar (fibre elastice) care înmagazinează în faza activă a respirației — inspirul — energia cinetică ce va fi eliberată în cursul fazei pasive — expirul. Distensibilitatea este mai mare la bază decît la vîrf.

Scanned with OKEN Scanner

Relația dintre variația de volum (ΔV) și de presiune (ΔP) reprezintă complianța pulmonară (C).

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \text{ și se exprimă în l/cm } H_2O$$

Curba relației presiune/volum are o formă sigmoidă : plecînd de la nivelul VR presiunea scade relativ repede în timp ce volumul crește încet (faza care corespunde deschiderii căilor aeriene periferice închise în expir); urmează o porțiune lineară corespunzînd la 60—70% din CV (volumul crește proporțional cu presiunea) ; în faza finală volumul crește foarte puțin în timp ce presiunea scade pronunțat. În cursul golirii plămînului presiunea transpulmonară la un volum dat este cu 1—2 cm H_2O mai mică decît în inspir. Fenomenul, denumit histereză, se datorește inerției fibrelor tramei pulmonare (care nu se comportă strict elastic ci vîscoelastic). Complianța expiratorie va fi astfel ceva mai mare decît cea inspiratorie la același volum pulmonar.

În practică mișcările respiratorii sînt dependente de complianța sistemului toraco-pulmonar (și toracele are un comportament elastic). La nivelul respirator de repaos toracele tinde să se expansioneze, iar plămînul să se colabeze, ambele mecanisme contribuind la generarea unei presiuni pleurale negative (la normal aproximativ — 5 cm H_2O).

Parametrii distensibilității pulmonare sînt cuprinși în tabelul nr. III 6.

Practic distensibilitatea pulmonară se determină înscriind simultan variațiile presiunilor intraesofagiene (prin intermediul unei sonde cu balonet conectată la un manometru) și volumul pulmonar spirografic în condiții statice (apnee) sau cvasistatice (inspir și expir foarte lent).

Complianța statică poate fi calculată pe ramura inspiratorie sau cea expiratorie a curbei P—V și are valori normale 0,1—0,3 cm H_2O. Deoa-

Tabelul nr. III. 6

Parametrii distensibilității pulmonare

Simbol	Denumire	Definiție
Pel (Pi max)	presiunea (elastică) inspiratorie maximă (cm H_2O)	— presiunea intrapleurală la nivelul inspirului maxim.
Cst	complianța statică (l/cm H_2O)	— raportul variație de volum/ variație de presiune în zona lineară a relației P—V, deasupra CRF; se măsoară în inspir sau expir.
Cspec	complianța specifică (l/cm H_2O/litru)	— complianța statică raportată la volumul pulmonar (se precizează volumul)
Cg	complianța globală (l/cm H_2O)	— raportul CPT la Pmax
Coef. retr. (PImax/CPT)	coeficient de retracție (cm H_2O/litru)	— raportul presiune inspiratorie maximă cu CPT

Scanned with OKEN Scanner

rece C_{ST} depinde și de volumul pulmonar s-a propus raportarea sa la acest volum, determinîndu-se astfel complianța specifică (Cs^T /l CRF) cu valori normale 0,05—0,15 l/cm H_2O/l.

Presiunea elastică pulmonară (P el) denumită presiune inspiratorie maximă (Pi max) are valori de 25—30 cm H_2O, iar coeficientul de retracție $\left(\frac{Pi\ max}{CPT}\right)$ 4—6 cm H_2O/l (ambii parametri scad cu vîrsta); valorile complianței globale sînt 0,20—0,25 l/cm H_2O.

Pi max se raportează la valoarea teoretică calculată potrivit formulei :

Pi max = 23,3 — 0,21 × V(ani). Valorile normale se înscriu în limitele 75%—135%.

Distensibilitatea scade prin procese patologice localizate la nivelul toracelui : obezitate, limitări ale mișcării diafragmului (tumori abdominale, ascită, sarcină), mobilitatea redusă a vertebrelor și coastelor (spondilita anchilopoetică) etc. precum și prin modificări ale distensibilității plămînului datorită reducerii parenchimului (pneumectomie), închiderii unor teritorii (stenoza bronșică), resorbției aerului în anumite zone (atelectazie), pătrunderii de lichid în alveole (edem pulmonar, infarct), creșterii volumului sanguin pulmonar (stenoza mitrală, insuficiență ventriculară stîngă), contracției musculaturii netede bronhiolare, îngroșării peretelui alveolar (fibroza parietală).

Situații asemănătoare se mai întîlnesc în cazul infiltrării interstițiului pulmonar și creșterii colagenului după procese infecțioase, alergice și în cazul expunerii la gaze iritante, pulberi.

Creșterea distensibilității pulmonare este caracteristică emfizemului pulmonar : C_{ST} crește cu peste 130% din valoarea teoretică calculată după formula C_{ST} = 0,056 CVC—0,052 (Duțu) ; Pimax scade ca urmare a remanierii septurilor interalveolare.

MECANICA VENTILATORIE

Centrii respiratori bulbari emit, în funcție de nivelul sanguin al CO_2 și O_2, stimuli ritmici cu o frecvență de 12—18/min. care produc contracția diafragmului și a mușchilor intercostali determinînd o mărire a tuturor diametrelor cutiei toracice. Coborîrea diafragmului cu 1 cm crește volumul aerului din plămîni cu 250 cm^3, mișcările diafragmului asigurînd în repaos 75% din volumul respirator curent.

Presiunea intrapleurală diminuă în inspir iar alunecarea celor două foițe ale pleurei asigură o distribuție relativ uniformă a presiunii negative de la suprafața plămînului. Expansiunii cutiei toracice și plămînului i se opun o serie de rezistențe (forțe) inerțiale elastice și neelastice (vîscoase). În primele etape ale inspirului scăderea presiunii intrapleurale este rapidă în timp ce volumul crește puțin din cauza faptului că trebuie învinse forțele inerțiale și deschise căile aeriene periferice închise la expirul anterior (vezi determinarea volumului de închidere — closing volume).

Scanned with OKEN Scanner

Expirul începe în momentul în care încetează acțiunea stimulilor motori pe musculatura respiratorie, moment determinat de semnalele de destindere ale parenchimului pulmonar (reflexul Hering-Breuer). Se produce relaxarea musculaturii, se reduce presiunea negativă intrapleurală iar energia cinetică înmagazinată în structurile elastice reduce volumul pulmonar la nivelul inițial (end-expir). Proces pasiv la adultul normal în repaus, expirul devine activ în efort sau în anumite stări patologice (criză de astm bronșic, bronhopneumopatia obstructivă cronică etc).

Creșterea activă a presiunii intrapleurale determină creșterea vitezei cu care aerul este expulzat din plămîni, proces limitat de colabarea, la presiuni intratoracice ridicate, a pereților căilor aeriene, cu reducerea concomitentă a debitului. Curba presiune-debit arată o creștere paralelă a ambelor valori pînă la +30—40 cm H_2O (presiune intrapleurală) și 5 l/sec (debit expirator), după care debitul rămîne același la orice valori mai mari ale presiunii. Debitul maxim este condiționat și de volumul pulmonar, cunoscut fiind faptul că diametrul căilor aeriene este direct proporțional cu volumul. Regimul de curgere al aerului în căile aeriene este de tip mixt (atît laminar cît și turbulent) în funcție de nivelul arborelui bronșic, fiind denumit „regim în condiții de intrare". Rezistența opusă la curgerea aerului este repartizată după cum urmează : 75% de condițiile de intrare ; 10—15% de ramificări cu schimbări de direcție ; 10% de variațiile de calibru ale segmentelor ce se succed.

Rezistența nazală este responsabilă de 10—50% din rezistența totală opusă la fluxul de aer, iar cea din căile aeriene, începînd cu bronhiile primitive și pînă la bronhiile terminale, de 50—60% din rezistența totală.

În zona centrală a căilor aeriene inferioare (pînă la bronhiole cu diametru 2 mm) ia naștere 70% din rezistența căilor aeriene iar în zona periferică (bronhiole cu diametru sub 2 mm) restul de 30%.

Parametrii utilizați în explorarea funcțională a mecanicii ventilatorii sînt prezentați în (tabelul nr. III.7 și (parte) pot fi deduși din figura nr. 3.5.

Raportul $\Delta V/\Delta P$ în punctele de flux 0 (A și B) reprezintă complianța dinamică (Cdin). Suprafața AIBC reprezintă energia utilizată pentru învingerea rezistențelor elastice (WPel). Suprafața AIB (jumătatea inspiratorie a elipsei) reprezintă travaliul necesar învingerii rezistențelor neelastice (W Pres) ale țesutului pulmonar precum și rezistența opusă de căile aeriene în inspir. Suprafața ABC reprezintă travaliul depus pentru învingerea forțelor elastice ale țesutului pulmonar în timpul inspirației. Suprafața BEA reprezintă W Pres. recuperat în expir pe seama retracției elastice a plămînului.

Lucrul mecanic ventilator se raportează la volumul ventilat (g cm/ml sau kgm/l), la timp kgm/min sau este exprimat prin costul energetic al respirației (ml O_2/l sau ml O_2/min). În repaus costul energetic reprezintă aproximativ 2% din metabolismul bazal dar la efort crește exponențial, creștere limitată la nivelul la care costul energetic se apropie de cantitatea de O_2 preluată de sînge din plămîni.

Complianța dinamică (Cdin/l/cm H_2O) se determină raportînd volumul curent (ΔV/litri) la variația de presiune intrapleurală în respirația curentă (ΔP, cm H_2O). Întrucît presiunea intrapleurală este greu de determinat se acceptă ca echivalentă valoarea presiunii intraesofagiene măsurată cu sonda. Cele două variabile pot fi înscrise simultan în coordo-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. III. 7

Parametrii mecanicii ventilatorii.

Simbol	Denumire	Definiţie
Cdin	complianţa dinamică sau funcţională (l/cm H_2O)	— relaţia volum/presiune în respiraţie curentă.
Rtis	rezistenţa tisulară (cm H_2O/l/sec)	— rezistenţa opusă curgerii mişcărilor ventilatorii de ţesutul pulmonar.
Raw	rezistenţa căilor aeriene (cmH_2O/l/sec)	— rezistenţa opusă curgerii aerului de către arborele bronşic.
Rp	rezistenţa toracică (cm H_2O/l/sec)	— rezistenţa opusă mişcărilor ventilatorii de peretele toracic.
Wel (WPel)	travaliul ventilator elastic (g.cm/ml; kgm/min)	— energia cheltuită pentru destinderea structurilor elastice pulmonare.
W vis (WPvis)	travaliul ventilator vîscos (neelastic) (g. cm/ml sau kg. m/min)	— energia cheltuită pentru învingerea rezistenţelor neelastice.
W tot (WP tot)	travaliul ventilator total (g. cm/ml sau kg. m/min)	— suma Wel + Wvis inspirator.

nate rectangulare (pe abscisă presiunea intraesofagiană, pe ordonată variaţiile de volum) obţinîndu-se bucla volum/presiune.

Întrucît Cdin este influenţată atît de distensibilitate cît şi de rezistenţa la flux, prin analogie cu legile electricităţii s-a introdus noţiunea de „constantă de timp" mecanică (produsul dintre valoarea rezistenţei şi capacitanţei acesteia ; viteza încărcării sau descărcării unui circuit depinde de valoarea rezistenţei şi a capacităţii lui care au ca produs constanta de timp electrică).

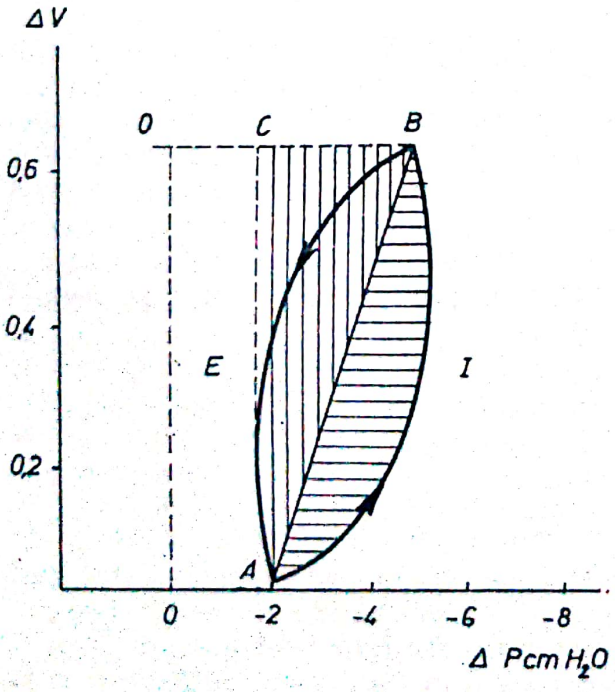


Fig. 3.5. Bucla presiune/volum.

La persoanele adulte sănătoase complianţa dinamică nu diferă semnificativ de cea statică raportul Cdin/Cst fiind aproximativ de 1, iar creşterea frecvenţei respiratorii nu influenţează evident Cdin. În cazuri patologice datorită diferenţelor dintre C şi R, parte din teritorii se află încă în expir iar altele au început deja să inspire, raportul Cdin/Cst este sub 0,8, iar valoarea Cdin diminuă proporţional cu creşterea frecvenţei, aşa cum se întîlneşte în pneumopatiile ob-

Scanned with OKEN Scanner

structive ca expresie a inomogenității mecanice a plămînului în aceste tipuri de boli. Pe lîngă diferențele regionale ale rezistenței în căile aeriene inomogenitatea se mai datorește și diferențelor regionale ale complianței : crescută în zonele emfizematoase, redusă în zonele cu fibroză interstițială.

— *Travaliul ventilator elastic* (W Pel) are valori normale de 1—4 g cm/ml sau 0,01—0,04 kgm/l sau 0,2—0,4 kgm/min.

— *Travaliul ventilator viscos* (W vis) se obține prin planimetrarea AIBE, în care 1/2 inspiratorie a curbei (AIB) reprezintă W Pres inspirator ; valorile normale : 0,4—1,7 cm/ml.

— *Travaliul ventilator total* (Wtot) rezultă din suma W Pel (70%) W Pres inspirator (30%) și are valori normale de 1,5—5,5 g/cm/ml.

Travaliul ventilator crește prin mecanisme diferite pe seama uneia sau alteia din componentele sale.

În procesele patologice care se însoțesc de fibroză pulmonară scade distensibilitatea (Cst și Cdin scăzută) și crește concomitent lucrul mecanic elastic (W Pel).

În bolile obstructive creșterea rezistenței tisulare și a rezistenței căilor aeriene sînt urmate de creșterea travaliului ventilator rezistiv (W Pres) ceea ce mărește travaliul ventilator total.

Faptul că lucrul mecanic crescut se datorește obstrucției este dovedit de corelația strînsă dintre W Pres și raportul $\frac{VEMS \times 100}{CV}$ la astmatici.

— *Rezistența pulmonară* (Rp) poate fi calculată prin înregistrarea simultană a volumului curent, a presiunii esofagiene și a debitului ; are valori normale 1,2—4,4 cm H_2O/l/sec.

— *Rezistența căilor aeriene* (Raw) se determină pletismografic, într-o cabină etanșă, în respirație normală. Raw scade după administrări de simpaticomimetice și vagolitice precum și în fibrozele pulmonare datorită tracțiunilor exercitate pe pereții externi ai căilor aeriene.

Creșteri ale Raw se întîlnesc în sindroamele obstructive fiind de regulă proporționale cu reducerea diametrului tubului aerian, care exprimă, în ultima instanță și gradul obstrucției.

Reducerea diametrului căilor aeriene poate fi datorată unui proces extrinsec conductului aerian (obstrucție „extrinsecă") sau unui proces la nivelul peretelui (obstrucție „intrinsecă"). În prima categorie se încadrează emfizemul pulmonar care prin distrugerea septurilor alveolare duce la scăderea tensiunii elastice exercitată de parenchimul pulmonar la nivelul conductelor aeriene și la colabarea căilor aeriene atunci cînd presiunea intrapulmonară devine pozitivă.

Obstrucția „intrinsecă" se întîlnește în astmul bronșic și bronșita cronică prin creșterea tonusului musculaturii netede, prin turgescența mucoasei și îngroșarea peliculei de pe mucoasa care se poate mări de 100—400 ori prin producerea excesivă de mucus sau evacuarea incompletă a acestuia.

Faptul că în astmul bronșic obstrucția predomină la nivelul căilor aeriene mari și mijlocii face ca măsurarea Raw prin metoda pletismografică să fie metoda cea mai sensibilă. Substanțele bronhodilatatoare duc la scăderea sau normalizarea Raw în timp ce bronhoconstrictoarele și

Scanned with OKEN Scanner

expunerile la alergeni duc la creşterea Raw ; în emfizemul pulmonar Raw poate fi normal dar debitele în expir forţat sînt întotdeauna scăzute.

Rezistenţele prezentate mai sus pot fi exprimate prin valori reciproce $\left(\frac{1}{R}\right)$ — conductanţa (G) şi se exprimă în l/sec cm H_2O şi ilustrează gradul de permeabilitate la fluxul de aer.

Conductanţa este folosită pentru căile aeriene (Gaw) datorită faptului că valorile la sănătoşi sînt simetric distribuite ; raportarea conductanţei la volumul pulmonar este cunoscută sub numele de conductanţă specifică (G aws).

$$G\ aws = \frac{Gaw}{VGIT\ (CRF)}$$

VGIT = volumul gazos intratoracic.

Valorile normale pentru Raw : 0,5—2 cm $H_2O \cdot l \cdot sec^{-1}$ şi pentru Gaw 0,13—0,35 $l \cdot sec \cdot cm\ H_2O^{-1}$.

Parametrii explorării funcţionale a mecanicii ventilatorii aduc o serie de informaţii deosebit de utile în explorarea aparatului respirator pulmonar şi spre deosebire de debitele expiratorii nu depind de cooperarea subiectului.

Determinarea rezistenţei pulmonare reprezintă principalul parametru de evaluare a obstrucţiei căilor aeriene.

În diagnosticul şi evoluţia bronhospasmului din astmul bronşic deosebit de utilă rămîne măsurarea rezistenţei căilor aeriene ; dinamica bronşică sub diverse tratamente (bronhodilatatoare, bronhoconstrictoare) sau teste complementare (alergene) se poate de asemenea evalua prin acest parametru.

Raw şi WP sînt în strînsă corelaţie cu aspectul clinic (gradul dispneei) şi alţi parametri ai funcţiei pulmonare (debite expiratorii).

Cdin poate fi considerată o adevărată oglindă a comportamentului mecanic pulmonar : reducerea raportului Cst/Cdin indică existenţa unui „mozaic" al teritoriului pulmonar, a unor mari diferenţe ale constantelor de timp în diverse teritorii ale parenchimului.

Valorile normale ale complianţei statice şi Raw asociate cu reducerea Cdin în funcţie de frecvenţa respiratorie, pledează pentru existenţa unor procese patologice localizate la nivelul căilor aeriene mici.

EXPLORAREA VENTILAŢIEI ALVEOLARE ŞI A DISTRIBUŢIEI INTRAPULMONARE

Aerul curent adăugat la cel existent în plămîni la nivelul expirului de repaus realizează o expansiune a spaţiilor aerifere ; deoarece acinii pulmonari nu se dilată (expansionează) uniform, repartizarea între diversele teritorii ale aerului inspirat nu este riguros egală aceasta depinzînd de mai mulţi factori :

— distanţa care trebuie parcursă de la un teritoriu la altul ;

— forma cuştii toracice neregulată şi presiunea transpulmonară care este diferită între vîrf şi bază datorită mişcărilor de expansiune mai libere la bază ;

Scanned with OKEN Scanner

— alveolele apicale mai destinse în repaos decît cele de la bază, dar cu complianță mai redusă ;

— calibrul căilor aeriene mai mare în repaus la vîrf decît la bază ;

— căile aeriene „mici" sînt închise la bază în expirul complet.

Ca urmare, umplerea și golirea teritoriilor pulmonare nu se face simultan (inegalitate în timp) iar diferitele zone ale plămînului primesc o cotă variabilă de aer inspirat (inegalitate în spațiu).

Constantele de timp ale teritoriilor pulmonare diferă, astfel încît diferențele regionale sînt mai mari : un teritoriu începe să inspire în timp ce altul nu termină expirul ; o anumită cantitate de aer „pendulează" între diverse teritorii scăzînd randamentul actului ventilator. Parametrii ventilației și distribuției intrapulmonare sînt menționați în tabelul III.8.

Tabelul III. 8

Parametrii ventilației și distribuției intrapulmonare

V_{sm} volumul spațiului mort (ml)	— volumul spațiului mort anatomic + volumul alveolelor hiperventilate.
$\dot{V}_E$ ventilație externă (l/min) ($\dot{V}$)	— volumul inspirat în unitatea de timp ($Vc \times f$).
$\dot{V}_A$ ventilația alveolară	— volumul de aer inspirat care participă efectiv la schimburile gazoase.
$\dot{V}_{O_2}$ consum de O_2(ml) STPD	— cantitatea de oxigen reținută de organism în unitatea de timp
QR (coeficient respirator)	— raportul $\dot{V}\ CO_2/\dot{V}O_2$.
EVO_2 echivalent ventilator de O_2	— raportul $\dot{V}E/\dot{V}O_2$.
t.mix., timp de mixică (min)	— durata echilibrării concentrației unui gaz inert respirat în circuit închis. (Heliu).
$\dot{V}$ mix. Ventilația de mixică	— volumul de aer necesar echilibrării.
Eficiența mixicei	— raportul real/nr. prezis respirații necesare pt. atingerea a 90% din mixica perfectă.
I.C.P. indice clearance pulmonar	— ventilația necesară pentru scăderea FAN_2 la 2% în cursul respirației de O_2 100%.

Volumul spațiului mort se determină prin metoda inspirului unic și are valori normale 150—170 ml.

Consumul de O_2 se măsoară prin metode chimice (Van Slyke) sau fizice (analizor paramagnetic, spectrograf de masă).

La spirografele cu două circuite se poate măsura cantitatea de O_2 necesară menținerii constante a volumului în cursul diluării unui gaz

Scanned with OKEN Scanner

test într-unul din circuite prin admisie de O_2, bioxidul de carbon fiind absorbit chimic.

Eliminarea de CO_2 se măsoară prin metode chimice sau fizice (katonometru, analizator în infraroşii, cromatograf în fază gazoasă, spectrometru de masă).

Coeficientul respirator (QR) reprezintă raportul dintre $\dot{V}CO_2$ şi $\dot{V}\ O_2$.

$\dot{V}\ O_2$ = 250—300 ml STPD/min

$\dot{V}\ CO_2$ = 200—240 ml STPD/min.

$$QR = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2} = 0{,}8$$

Echivalentul respirator al O_2 ($E\dot{V}O_2$) reprezintă numărul de litri aer ventilat pentru a reţine un litru O_2 şi indică eficienţa globală a actului ventilator ; normal 25—30 l.

Ventilaţia alveolară se defineşte în raport cu eliminarea CO_2 ; considerîndu-se egale presiunea parţială a CO_2 în aerul alveolar (P_{ACO_2}) şi în sîngele arterial (P_{aCO_2}) şi cunoscîndu-se $\dot{V}CO_2$, ventilaţia alveolară se calculează din formula :

$$\dot{V}A\ (l/min) = \frac{\dot{V}CO_2\ (ml/min) \times 0{,}863}{Pa\ CO_2\ (mm\ Hg)}$$

Valori normale 4,0—7,5 l BTPS/min sau 75% din ventilaţia externă.

Raportul $\dot{V}A/\dot{V}E$ scade cu vîrsta. Pentru necesităţi curente valoarea VA se obţine scăzînd din $\dot{V}E$ valoarea estimată a spaţiului mort anatomic (greutate kg × 2,2 = ml) şi înmulţind cu frecvenţa respiratorie.

Pentru evaluarea distribuţiei intrapulmonare a aerului inspirat se folosesc două tipuri de teste : cu respiraţii multiple şi cu respiraţie unică.

1) *Teste cu respiraţie multiplă.*

Procesul de amestec al unui gaz inert (heliu, azot, xenon 133) respirat într-un circuit închis furnizează elemente privitoare la distribuţia aerului inspirat. În acest scop trebuie cunoscute : durata atingerii amestecului (timpul de mixică), valori normale 1—3 min ; numărul de respiraţii necesare realizării a 90% din mixică, normal 15—30 respiraţii ; indicele de eficienţă al mixicei (raportul dintre numărul de respiraţii obţinute şi numărul de respiraţii necesar pentru atingerea a 90% din mixică), valori normale 50—80%.

— *Spălarea azotului alveolar* în cursul respirării de oxigen pur. Subiectul inspiră timp de 7 minute O_2 100% şi expiră prin piesa colectoare a analizatorului de N_2 (aparate bazate pe spectrometrie de emisie — descărcări electrice la presiuni scăzute).

Concentraţia N_2 alveolar după 7 minute are valori normale 1,5—2,5% (în funcţie de vîrstă).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a compensa influența ventilației și a volumului pulmonar asupra valorilor concentrației de N_2 s-a propus calcularea *indicelui de clearance pulmonar.*

$$\text{I.C.P.} = \frac{\dot{V}O_2 \text{ necesar pentru atingerea } FAN_2 \text{ de } 2\% \text{ (e)}}{\text{CRF (e)}} = 5 - 10$$

Utilizînd un sistem de coordonate semilogaritmic, inscriind pe abscisă numărul de respirații, iar pe ordonată concentrația de N_2 în aerul expirat se obține la adultul normal o curbă fără neregularități. La vîrstnici, la fumători și la bolnavi curba prezintă 2 sau mai multe segmente cu înclinații diferite față de orizontală, care evidențiază existența de zone care se golesc mai repede „spații rapide" și zone care se golesc mai încet *„spații lente"*. Se poate determina matematic volumul și ventilația acestor spații. O curbă asemănătoare se obține urmărind eliminarea unui gaz test (He) după atingerea nivelul de echilibru în plămîni.

— Utilizîndu-se gaze sau particule marcate radioactiv (Xe- 133) și urmărindu-se emisia de energie cu contoare plasate pe torace s-a putut studia distribuția regională a ventilației. Calculul ventilației pe unitatea de volum ($\dot{V}A/V$) și al perfuziei pe unitatea de volum ($\dot{Q}/V$) permite estimarea raportului ventilație/perfuzie în diferite zone ale acestui organ.

2) *Teste cu respirație unică.*

Concentrația unui gaz test (gaz nobil sau izotop gazos) este urmărită la gură cu ajutorul unui contor cu răspuns rapid, după inhalarea la sfîrșitul expirului maxim a unei cantități din gazul respectiv. Se obțin date asupra distribuției gazului test în plămîni atît în spațiu cît și în timp, prima parte a curbei reprezentînd spațiile cu golire rapidă (constantă de timp mică) ultima parte reprezentînd spațiile care se golesc lent (constantă de timp mare).

— Testul respirației unice de oxigen (indicele de azot al respirației unice) reprezintă creșterea concentrației azotului la nivelul gurii între cel de-al 750—1230 ml aer expirat într-un expir maxim de O_2.

Subiectul inspiră O_2 100% la nivelul expirului maxim și apoi expiră lent. Se înregistrează concentrația de N_2 și volumul expirat pe un sistem de coordonate și se obține o curbă cu mai multe porțiuni, din care se pot calcula : spațiul mort anatomic, volumul de închidere, capacitatea de închidere, CPT.

Indicele de azot, cel mai simplu test de apreciere a distribuției ventilației, are valori normale de 0,5—1,5 vol. N_2% și crește odată cu vîrsta (2,5—3 vol. N_2% peste 60 ani) : în această situație rezultă că azotul a fost diluat egal în toate unitățile funcționale ale plămînului și că expansiunea diferitelor teritorii este uniformă.

EXPLORAREA PERFUZIEI PULMONARE

Sîngele venos pompat de ventricul în artera pulmonară ajunge prin arteriolele terminale în rețeaua capilară din septurile interalveolare, apoi în venele periferice ale acinului din confluența cărora rezultă venele

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare care drenează sîngele arterial spre atriul stîng. Dacă marea circulație (sistemică) este de presiune, circulația pulmonară este o circulație de debit : presiune joasă, rezistență redusă, debit variabil, capacitate de a stoca mari cantități de sînge.

În evaluarea perfuziei pulmonare trebuie ținut cont de presiunile, debitul și rezistențele din mica circulație.

Presiunea medie scade progresiv de la artera pulmonară (14 mm Hg) spre capilare, venele pulmonare și atriul stîng.

Datorită dilatării vaselor pulmonare și deschiderii unor vase „de rezervă", creșterea debitului cardiac din efort nu modifică presiunea în mică circulație.

Debitul circulației pulmonare este egal cu cel din circulația sistemică ; în fiecare sistolă sînt pompați 60—90 ml sînge în artera pulmonară (5 litri/minut).

Rezistența în mica circulație este mai redusă de circa 10 ori față de circulația sistemică.

Influența volumului pulmonar asupra micii circulații constă în creșterea diametrului vaselor mari și aplatizarea celor mici din septurile interalveolare, odată cu destinderea plămînului ; în inspir maxim rezistența vasculară pulmonară totală tinde să crească. Vasele pulmonare se contractă sub efectul anoxiei, reducerea *p*H-ului, a substanțelor vasoconstrictoare cu efect asupra arteriolelor (adrenalină, angiotensină) sau asupra venulelor (histamină, serotonină) ; vasele contractate se dilată sub administrarea de oxigen, acetilcolină sau isoproterenol.

Din punctul de vedere al eficienței schimburilor gazoase raportului ventilație/perfuzie ($\dot{V}/\dot{Q} = 0{,}8$ cu limite 0,7—1,0) îi revine rolul de principal factor de reglare ; raportul scade cu vîrsta. În funcție de variațiile acestuia datorită inegalităților de distribuție ale $\dot{V}A$ (ventilației alveolare) și debitului capilar ($\dot{Q}c$) se pot întîlni mai multe situații.

— $\dot{V}/\dot{Q} = 0$: o anumită cantitate de sînge trece prin plămîni fără a veni în contact cu aerul alveolar (prin vase bronșice sau teritorii neventilate) constituind „șuntul anatomic" cu valori la normal sub 4% din debitul cardiac.

— $\dot{V}/\dot{Q}$ = mic (sub 0,7) : hipoventilație cu perfuzie normală (sau zone normal ventilate cu perfuzie excesivă) ; sîngele provenit din aceste zone are PO_2 scăzut, „contaminînd" sîngele oxigenat din teritoriile normale, („efect de șunt").,

— $\dot{V}/\dot{Q}$ crescut (peste 1,1) : urmare a ventilării crescute într-o serie de zone normal perfuzate (sau zone normal ventilate și slab perfuzate). Alveolele cu perfuzie foarte redusă sau nulă reprezintă spațiul mort alveolar care, împreună cu spațiul mort anatomic formează spațiul mort fiziologic (25% din ventilația globală la normali).

— $\dot{V}/\dot{Q}$ = infinit : în spațiul mort anatomic se efectuează ventilația dar nu se produc schimburi gazoase.

Perfuzia pulmonară se poate aprecia corect prin determinarea simultană a presiunilor, debitului și rezistențelor, trei mărimi în strînsă corelație de care trebuie să se țină seama în evaluarea modificărilor de hemodinamică din mica circulație (tab. nr. III.9).

Scanned with OKEN Scanner

Presiunile pulmonare se determină cu ajutorul cateterismului inimii drepte.

Tabel III.9

Parametrii perfuziei pulmonare

$\dot{Q}$ debit cardiac (l/min)	— volumul de sînge pompat de ventricul în unitatea de timp.
IC index cardiac	— debitul cardiac raportat la suprafaţa corporală (Q/m^2).
$\dot{Q}s$ debit de şunt	— fracţiunea din debitul cardiac care nu participă la schimbul de gaze.
P_{PA} presiune în a. pulmonară (mmHg) (PaP)	— presiunea medie în artera pulmonară.
P_{PC} presiunea capilară pulmonară (P"cP„)	— presiunea în capilarele pulmonare
R_{AP} rezistenţa atrială pulmonară (arterială)	
R_{CP} rezistenţa capilară pulmonară (dine sec/cm^5)	— rezistenţă opusă curgerii sîngelui.
$\dot{V}/\dot{Q}$ raport ventilaţie perfuzie	— raportul ventilaţiei alveolare la perfuzia unui teritoriu pulmonar.
Gradient de presiune alveolo-arterială de O_2 (mmHg)	— $PAO_2 — PaO_2$
Gradient de presiune alveolo-arterial de CO_2 (mmHg)	— $PACO_2 — Pa\ CO_2$
Gradient de presiune alveolo-arterial de azot (mmHg)	— $PAN_2 — Pa\ N_2$

Debitul în mica circulaţie (egal cu cel din circulaţia sistemică) se determină prin metoda Fick directă (cît şi printr-o serie de indicatori sau substanţe marcate) :

$$\dot{Q}\ (l/min) \quad \frac{\dot{V}O_2\ (ml/min)}{CaO_2—CvO_2\ (ml/litru)}$$

$\dot{Q}$ = debit cardiac

CaO_2 şi CvO_2 = conţinutul în oxigen al sîngelui arterial şi celui venos amestecat.

Pentru măsurarea debitului capilar pulmonar se folosesc o serie de metode nesîngerînde (pletismografe corporale), utilizînd un amestec respirator în care se găseşte şi un gaz uşor solubil în sînge (acetilena, N_2O, CO_2)

Rezistenţa diferitelor segmente vasculo-pulmonare se determină prin raportarea presiunii eficace (diferenţa presională dintre două puncte) la debit şi se exprimă în dine/sec/cm^3 ; rezistenţa vascularo-pulmonară globală (P.A.P. 12 mm Hg — P atriu stîng 4 mm Hg) raportat la 5/1 = 200 dine sec/cm^5.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul ventilație/perfuzie poate fi apreciat cunoscîndu-se următorii parametrii :

— Șuntul fiziologic (2—4%) reprezintă proporția de sînge din debitul total care pătrunde în atriul stîng fără a veni în contact aerul alveolar. Pentru aceasta este nevoie să se cunoască saturația hemoglobinei în : sîngele arterial (Sa O_2), venos (Sv O_2) postcapilar (ScO_2). Șuntul fiziologic crește cu vîrsta, în cursul sarcinii și este influențat de poziția corporală.

— Gradientul alveoloarterial al oxigenului rezultă din diferența presiunilor O_2 în alveole și sîngele arterial (valori normale 5—10 mm Hg) și reprezintă indicatorul clasic al alterării globale a $\dot{V}/\dot{Q}$.

— Gradientul arterial de azot a fost propus ca un test specific, al lărgirii spectrului rapoartelor $\dot{V}/\dot{Q}$ la nivelul plămînului ; valori normale 2—3 mm Hg.

Metodele radioizotopice (xenon $^{-133}$) au permis determinarea ventilației și perfuziei regionale. S-a putut astfel diferenția activitatea vîrfului, mijlocului și bazei fiecărui pulmon și calcula $\dot{V}/\dot{Q}$ regional. Se constată diferențe nete între $\dot{V}$ și $\dot{Q}$ vîrfului și a bazei la tineri, în efort, modificări ale poziției etc. Ventilația alveolară pe unitatea de volum este mai mare la baze în comparație cu vîrful (1,75 l/min/l respectiv 1,30 l/min/l). Întrucît diferența de perfuzie vîrf-bază este mai mare, raportul $\dot{V}/\dot{Q}$ va fi de peste 2 ori mai mic la baze decît la vîrfuri (0,68 față de 1,7).

Perfuzia pulmonară este tulburată într-o serie de boli mai ales ale pulmonului și cordului : malformațiile congenitale (hipoplazie, atrezie a arterei pulmonare), compresii pe arterele pulmonare (adenopatii, infiltrate, tumori), afecțiuni cardiace însoțite de creșterea presiunii în atriul stîng, suferințe ale arterei pulmonare sau ramurilor sale (ateroscleroză, tromboze etc.), obstruări sau distrugeri ale capilarelor pulmonare (fibroze pulmonare, emfizem).

În aceste circumstanțe are loc creșterea rezistenței circulației pulmonare și pentru a se menține o perfuzie convenabilă, o creștere a presiunii sistolice a ventriculului drept cu hipertrofierea sa în timp (cord pulmonar cronic).

În valvulopatiile mitrale crește presiunea retrograd (post capilar) cu riscul instalării edemului pulmonar.

Debitul circulației pulmonare poate depăși debitul sistemic în șunturile stînga-dreapta (defect septal atrial, defect septal ventricular, persistența canalului arterial) ceea ce face să crească șuntul anatomic, iar procesele care reduc suprafața alveolo-capilară (atelectazii, pneumonii, infarcte) cresc mixica venoasă ; în ambele situații PaO_2 scade (hipoxemie) realizînd insuficiența respiratorie (pulmonară) prin șunt.

În primele faze procesele pulmonare produc alterări compensate ale ventilației, distribuției și perfuziei, menținîndu-se normale schimburile gazoase ; depășirea acestor mecanisme duce la instalarea insuficienței respiratorii datorită distribuției inegale a ventilației și perfuziei.

Afecțiunile de tip obstructiv sînt exemple clasice de alterare a $\dot{V}/\dot{O}$. În astmul bronșic PaO_2 este de cele mai multe ori normală, în timp ce

Scanned with OKEN Scanner

PaO_2 crește datorită excesului de ventilație alveolară. În bronșita cronică spațiile fiind slab ventilate iar perfuzia normală (sau crescută), scade PaO_2 (sub 60 mm Hg) și crește constant (30 mm sau peste) PAa O_2. În emfizemul pulmonar există zone întinse slab ventilate (datorită creșterii rezistenței și complianței), dar perfuzate normal : spațiile lente ocupă 2/3 din CRF dar au o perfuzie proporțional mai mare (50% din Q total).

Chiar și insuficiența respiratorie din fibrozele pulmonare, clasic atribuită unui „bloc alveolocapilar" (alterarea difuziunii) este considerată din ce în ce mai mult ca reflectînd alterarea $\dot{V}/\dot{Q}$. Capilarele cu pereții „fixați" de colagenul proliferat devin rigide, pierd capacitatea de dilatare. În repaus schimburile gazoase se petrec aproape normal și PaO_2 este peste 75 mm Hg (PA-a O_2 crește datorită hiperventilației alveolare), în efort nu se mai pot deschide noi teritorii, cele existente nu se dilată, ceea ce duce la creșterea exagerată a presiunii în artera pulmonară și a vitezei de curgere în capilare, timpul de contact cu aerul alveolar devine insuficient și scade astfel PaO_2. Alterări ale $\dot{V}/\dot{Q}$ sînt întîlnite și în alte afecțiuni : pulmonare, (bronșiectazie, tumori, mucoviscidoze, granulomatoze, aderențe pleurale), toracice (cifoscolioze, spondilită anchilopoietică), cardiace (plămîn cardiac) digestive (obezitate, ciroză hepatică), renale etc.

EXPLORAREA DIFUZIUNII ALVEOLO-CAPILARE
(transferul alveolo-capilar)

Transferul de gaze respiratorii prin membrana alveolo-capilară este rezultatul diferenței de presiune existentă de o parte și de alta a acestei membrane și depinde de distanța pe care trebuie să o parcurgă molecula de gaz, de solubilitatea acestuia, de integritatea funcțională a alveolelor și capilarelor pulmonare, precum și de ventilația alveolară. (Fig. nr. 3.6.)

Obstrucția căilor aeriene tributare zonei de schimb gazos, ocluzia capilarelor ori modificările structurale pulmonare reduc suprafața efectivă a schimburilor. De asemenea scăderea presiunii parțiale a O_2 alveolar (hipoventilație) produsă fie de modificări ale distensibilității pulmonare (plămîn rigid în fibroze pulmonare), fie de creșterea rezistenței la flux a conductelor aeriene, va reduce atît gradientul de presiune necesar schimbului gazos cît și transferul O_2.

Testele care explorează transferul alveolo-capilar (tabelul III.10) sînt indicatori globali ai schimburilor de gaze.

Factorul de transfer pulmonar (T_p sau T_K) se determină pe baza formulei :

$$Tp = \frac{\text{presiunea alveolară a gazului-presiune medie capilară}}{\text{Volumul de gaz care trece în sînge/min.}}$$

Scanned with OKEN Scanner

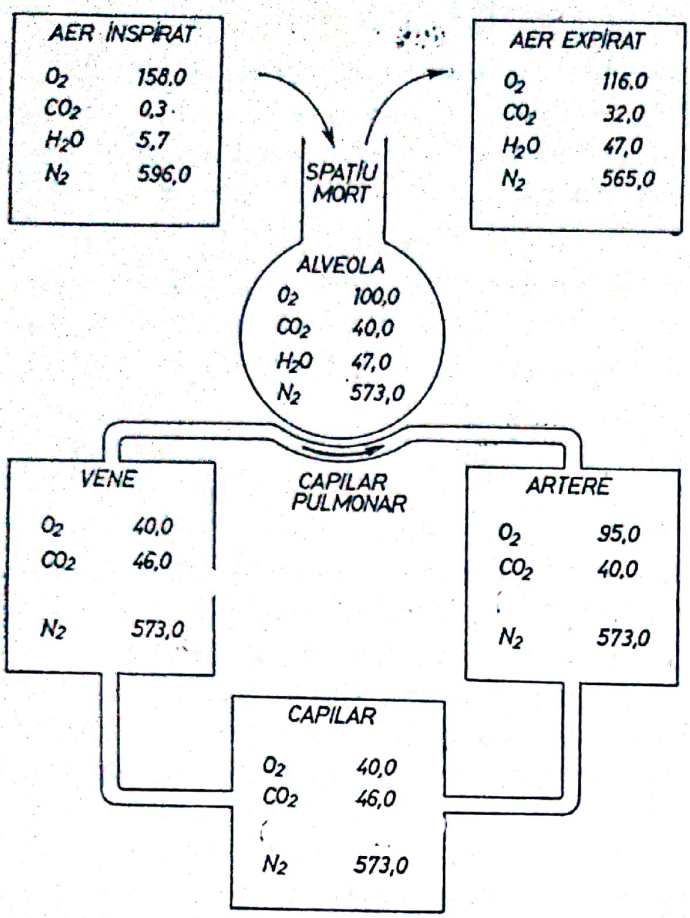


Fig. 3.6. Presiunile parțiale ale gazelor în mmHg (Presiune barometrică 760 mmHg).

și se exprimă în ml/min/mmHg (ml gaz/min/mm Hg diferența de presiune).

Cu toate că O_2 este gazul fiziologic al schimbului gazos, măsurarea presiunii parțiale capilare a O_2 este complicată și se efectuează doar în unități de strictă specialitate. În practică se determină factorul de transfer al monoxidului de carbon (T_{LCO}) pentru că difuziunea și combinarea sa cu Hb este atît de mare (de 200—300 ori mai mare ca O_2) încît se fixează în totalitate pe hematii, presiunea sa parțială în sînge fiind practic zero. Există două metode de măsurare a T_{LCO} : metoda respirației unice ; metoda în steady state.

— Metoda respirației unice : subiectul respiră un volum de aer cu o concentrație cunoscută de CO (cca 0,3%) ; la sfîrșitul unei expirații maximale face o inspirație maximală (dintr-un sac cu amestec aer-CO), urmată de o apnee de 10 sec. după care expiră rapid ; aerul expirat se colectează într-un balon.

Cunoscînd concentrația CO inspirat (FICO) și a CO alveolar precum și volumul pulmonar (măsurat în același timp prin tehnica He în circuit deschis) se calculează T_{LCO}.

Valorile calculate se raportează la valorile teoretice care variază cu vîrsta, înălțimea, sexul, potrivit formulelor :

— bărbați $32,5 \times I\ (m) - 0,20 \times v\ (ani) - 17,6 \pm 10,2$

— femei $21,9 \times I\ (m) - 0,16 \times v\ (ani) - 3,76 \pm 7,24$

— Metoda în „steady state" („stare de echilibru") : subiectul respiră 3—5 min. dintr-un balon în care este un amestec aer-CO și se măsoară ventilația minut ($\dot{V}$) și concentrația CO expirat (FECO). După stabilizarea valorilor FICO se calculează prin anumite procedee, factorul de transfer (TCO) ; valori normale 18—25 ml CO (mm Hg/min) la bărbat și 8—23 ml CO (mm Hg/min) la femei.

Factorul de transfer depinde atît de perfuzie (crește în efort) cît și de conținutul în hemoglobină al sîngelui și prezintă variații nictemerale.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. III.10

Parametrii transferului alveolo-capilar.

T(T*p* — Factor de transfer pulmonar al gazelor (TL)	Cantitate de gaz (O_2 sau CO) care trece din alveole în sîngele capilar pulmonar într-un minut
T_{Lco} = factorul de transfer pentru oxidul de carbon (ml./min./mm Hg)	
F_{co}abs — fracţiunea de CO preluată (% din inspirat)	Proporţia de CO absorbită de plămîn în respiraţie curentă
Vcp— volumul sanguin capilar pulmonar (ml)	Volumul de sînge care efectuează schimb gazos cu alveolele
T_{co}/V_A — coeficient de transfer al CO (ml/CO/mm Hg/min/litru)	Raport al factorului de transfer al volumului alveolar
K_{co}— coeficient de permeabilitate al CO (Krogh) (min^{-1})	Rata dispariţiei CO din aerul alveolar
P_v — presiune parţială de gaz în sîngele venos amestecat (mmHg)	Presiunea parţială a O_2 sau CO_2 în sîngele din inima dreaptă sau a pulmonului
P_{cp} — presiune parţială medie de gaz în capilarul pulmonar (mmHg)	Media presiunilor parţiale ale unui gaz în capilarul pulmonar

Creşteri ale acestui factor se descriu la piloţi, scafandrii, expuneri la frig, nivel ridicat de catecolamine precum şi în policitemii, boli cu şunt stînga-dreapta, stenoze mitrale prin hiperpresiune post-capilară.

Scăderi ale T_{Lco} se întîlnesc în expunerile la căldură, ortostatism, manevra Valsalva, în pneumopatiile interstiţiale difuze, edem pulmonar, alveolite, distrugeri mari de parenchim, embolii, enfizem pulmonar, bronşită cronică, anemii ; mecanismul are la bază reducerea suprafeţei eficiente de schimb gazos şi/sau tulburarea de distribuţie a rapoartelor ventilaţie/perfuzie.

Insuficienţa respiratorie prin tulburarea transferului este însoţită de hipoxemie accentuată la efort, cu dispariţia desaturării în respiraţie de oxigen 100% şi coexistenţa hipocapniei.

În practica spitalicească transferul CO reprezintă un test de triaj orientativ doar în situaţia în care întîlnim valori normale, situaţie care infirmă alterarea procesului de transfer ; întrucît testul este modificat şi de alterări ale distribuţiei specificitatea sa în cazul rezultatelor anormale este discutabilă.

TESTE DE EFORT ŞI FARMACODINAMICE

Testele de efort (ergospirometrice). Cu ajutorul testelor de efort se analizează capacitatea de adaptare a respiraţiei la solicitări suplimentare, limitele acestei capacităţi şi se pun în evidenţă modificări funcţionale

Scanned with OKEN Scanner

neevidențiabile în repaus ; în realitate sînt probe cu caracter sintetic care se adresează și aparatului cardio-vascular, metabolismelor și reglării acestora.

Tehnicile folosite urmăresc măsurarea efortului efectuat și modificările diverselor funcții ale organismului în timpul și după terminarea probei ; lucrul mecanic efectuat se exprimă în W/sec. sau Kgm/min. (1 W/sec = 6,116 kgm/min).

Probele de efort pot fi efectuate la scăriță, la cicloergometru și la covorul rulant ; subiectul examinat trece succesiv prin 3 faze funcționale la efort :

— Faza de adaptare a respirației și circulației la noile cerințe metabolice care se realizează progresiv și durează 3—4 min. ; în acest stadiu apare datoria de O_2 ce se menține de-a lungul întregului efort și este „plătită" după încetarea acestuia.

— Faza de echilibru funcțional (steady state). Dacă efortul nu depășește posibilitățile organismului, faza de adaptare este urmată de faza de echilibru funcțional în care organismul lucrează la parametrii constanți ; consumul de O_2 ($\dot{V}O_2$) și eliminarea de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) sînt proporționale cu intensitatea metabolismului, ventilația (V) corespunde necesităților schimburilor gazoase, iar debitul cardiac rămîne nemodificat (la solicitare constantă). Deși se constată mici fluctuații, există o relație lineară între intensitatea efortului și creșterea valorilor funcționale (în special $\dot{V}O_2$ și frecvența cardiacă).

— Faza de revenire reprezintă perioada după întreruperea efortului în care parametrii funcționali revin la valorile din repaos. Durata perioadei de revenire după efort, la o intensitate mare a acestuia, este de 6—8 min., fiind cu atît mai lungă cu cît efortul a fost mai intens.

Parametrii funcționali urmăriți în mod obșnuit în cursul unei probe de efort sînt următorii : funcția cardiacă, tensiunea arterială sistolică și diastolică, ventilația pulmonară ($\dot{V}$ rep., $\dot{V}$ max, etc.), frecvența respiratorie, consumul de O_2 ($\dot{V}O_2$) eliminarea de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), coeficientul respirator (QR), echivalentul ventilator pentru O_2 ($E\dot{V}O_2$).

Prin compararea valorilor din repaus cu cele obținute în cele trei faze ale efortului și prin corelarea cu intensitatea acestuia se pot trage concluzii asupra modului de adaptare a organismului.

Atunci cînd condițiile tehnice corespund pot fi determinate suplimentar : presiunile parțiale ale gazelor în sîngele arterial (PaOa, $PaCO_2$), debitul cardiac și variațiile acestuia, presiunile sanguine din cordul drept și din circulația pulmonară.

Pentru aprecierea capacității de efort în funcție de spirograma completă sînt luați în calcul următorii parametri : ventilația de repaus în litri/min = V rep ($1\ min^{-1}$) ; volumul respirator maxim pe secundă (VEMS ml) ; ventilația maximă indirectă sau directă reală (V max. l/min^{-1}) ; consumul de oxigen/min în ml. (vO_2 $ml.min^{-1}$) ; echivalentul ventilator pentru oxigen, ventilația maximă eficientă în litri pe min = V max efic ($1\ min^{-1}$) (70% din $V_{max.}$)

Se pot folosi teste de scurtă durată > 30 secunde — 2 minute sau de durată lungă — 20 minute, efortul poate fi ușor : 20—40 W/sec, mediu : 40—100 W/sec, greu : peste 100 W/sec.

Scanned with OKEN Scanner

Probele de efort își au justificare în precizarea diagnosticului insuficienței pulmonare latente și a aprecierii incapacității pulmonare.

În funcție de gradul saturației în O_2 a sîngelui arterial (SaO_2) la intensități diferite de lucru insuficiența pulmonară poate fi ușoară ($Sa\,O_2$ redus în efort mare), medie (SaO_2 redus la efort moderat) sau severă ($Sa\,O_2$ redus în efort ușor).

Aprecierea gradului insuficienței pulmonare se va face însă prin confruntarea mai multor probe exploratorii și încadrarea lor în contextul clinic.

Testele farmacodinamice. Pentru evidențierea spasmului bronșic în disfuncțiile ventilatorii de tip obstructiv, se practică și testele farmacodinamice sub formă de teste bronhoconstrictoare sau bronhodilatatoare.

Testele bronhoconstrictoare pot fi practicate cu agenți specifici (alergeni) sau nespecifici. Cel mai frecvent utilizat este testul cu acetilcolină administrată sub formă de aerosoli într-o doză și concentrație unică sau în concentrații diferite, progresiv crescînde. Pentru practicarea testului sînt necesare un spirograf și un aparat de aerosoli cu debit reglabil și o trusă de urgență. Se determină inițial VEMS-ul apoi se administrează acetilcolina sub formă de aerosoli (în jur de 2000—3000 γ acetilcolină/min timp de 3 minute) în această fază pacientul trebuie urmărit cu atenție ; se determină VEMS imediat și la 5, 10, 15 min după administrarea aerosolilor.

Testul este pozitiv atunci cînd VEMS-ul scade cu mai mult de 15% față de cel inițial, traducînd apariția bronhospasmului, în special în astmul latent și majoritatea bronhopatiilor cronice. Se contraindică practicarea lui la pacienții cu disfuncție ventilatorie externă de tip obstructiv la care VEMS-ul scade sub 1200—1300 ml.

Poate fi folosită pentru testele bronhoconstrictoare și histamina, dozele administrate fiind de 5—10 ori mai mici comparativ cu acetilcolina.

Testele bronhoconstrictoare sînt utile în special pentru diagnosticul formelor latente de astm bronșic, permițînd uneori și determinarea alergenului specific.

Testele bronhodilatatoare au indicații în afecțiunile bronhopulmonare cu componență bronhospastică folosindu-se aerosoli de aleudrină, Alupent, Novodrin etc. ; se consideră pozitiv un test în care VEMS-ul crește cu peste 10% față de valorile inițiale. Se practică la bolnavi cu disfuncții obstructive cu VEMS sub 1200 ml care nu pot beneficia de proba cu acetil colină. Testul este mai puțin sensibil decît cel bronhoconstrictor iar valorile sînt deseori neconcludente.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI CARDIO-VASCULAR

Cunoașterea indicațiilor, limitelor, semnificației unor explorări a aparatului cardio-vascular, cît și interpretarea fiziopatologică a rezultatelor obținute contribuie la înțelegerea proceselor intime care se petrec dincolo de limitele accesibile examenului clinic, la depistarea unor suferințe încă din fazele inițiale și la aplicarea unei terapii adecvate, științific condusă.

Poate mai mult ca în alte domenii ale patologiei, aparatul cardio-vascular a beneficiat de introducerea a noi metode exploratorii, unele valoroase, dar cu dificultăți tehnice de efectuare și chiar cu riscuri pentru bolnav.

Capitolul de față prezintă un material simplificat al bazelor teoretico-practice ale probelor uzuale de explorare funcțională care să permită studentului și medicului inițierea într-un domeniu atît de complex și totuși absolut indispensabil pentru practica clinică din orice unitate sanitară.

S-a acordat o pondere mai mare studiului electrocardiografic, metodă de rutină de mare valoare în cardiologie. Metodelor mai dificile, care nu au intrat în practica curentă datorită și dificultăților tehnice (vectocardiograma, cateterismul cardiac etc.) li s-a acordat un spațiu mai restrîns, iar unele (echocardiografia) au fost numai enunțate — cu scopul de a se atrage atenția asupra existenței și valorii lor.

O investigație completă cuprinde în primul rînd un examen clinic amănunțit, la care se adaugă, după necesități, în mod diferențiat, examene radiologice (uzuale sau cu substanțe de contrast), probe de laborator clinic (hematologice, imunologice, enzimologice), metode de explorare funcțională respiratorie etc.

EXPLORAREA CORDULUI

ELECTROCARDIOGRAFIA

Electrocardiografia reprezintă o metodă grafică de înregistrare a biopotențialelor miocardului în cursul activității sale ritmice.

Construcția și deci manipularea aparatului electrocardiografic diferă în detalii de la un aparat la altul, în raport cu tipul fabricației, respectînd însă o anumită schemă generală.

Scanned with OKEN Scanner

Legătura între electrocardiograf și cîmpul electric al inimii se realizează prin intermediul electrozilor și al cablului pentru pacient.

În electrocardiografia clinică nu este posibil un contact direct între electrozi și inimă încît potențialele miocardice sînt culese de pe suprafața corpului — în diferite puncte periferice ale cîmpului electric generat de inimă și deci deduse indirect. Numai în anumite împrejurări (cateterism cardiac, intervenții chirurgicale pe torace deschis) miocardul uman poate fi explorat prin derivații directe. Derivațiile precordiale și cele esofagiene pot fi asemuite într-o oarecare măsură cu înregistrările efectuate direct asupra suprafețelor epicardice și de aceea pot fi considerate derivații semidirecte.

Cîmpul electric dezvoltat de miocard poate fi cercetat conectînd electrocardiograful cu doi electrozi așezați pe regiuni echidistante față de inimă. O astfel de derivație se numește *bipolară*, iar curba obținută reflectă în proporții egale potențialele culese de ambii electrozi. Cîmpul miocardic mai poate fi cercetat astfel, încît curba obținută să reflecte în mod exclusiv (sau predominent) variațiile de potențial ale unei singure regiuni limitate. Acest mod de derivație se numește *unipolar* și poate fi realizat așezînd unul din electrozi pe o regiune cît mai îndepărtată de inimă, iar celălalt pe o regiune cît mai apropiată de inimă. În acest caz, electrodul distal se numește „indiferent" iar cel proximal „explorator". Pentru a reduce importanța variațiilor de potențial care ar putea proveni dintr-o inegală rezistență a tegumentelor, cele trei regiuni folosite în electrocardiografia clinică (brațul drept, brațul stîng și piciorul stîng) sînt conectate la o „bornă centrală". În derivațiile unipolare obținute prin folosirea „bornei centrale" potențialele înregistrate nu sînt determinate decît de variațiile electrodului explorator.

Derivațiile bipolare ale membrelor (D_1, D_2, D_3) se obțin conectînd electrocardiograful cu trei regiuni ale corpului : brațul drept, brațul stîng și piciorul stîng, două cîte două.

Astfel, conectînd brațul drept la polul negativ iar brațul stîng la polul pozitiv, se obține derivația I (D_1) ;

— brațul drept la polul negativ, iar piciorul stîng la polul pozitiv, se obține derivația II (D_2) ;

— brațul stîng la polul negativ, iar piciorul stîng la popul pozitiv se obține derivația III (D_3).

Conform convențiilor propuse de Einthoven, cele trei derivații înscriu între ele un triunghi echilateral, inima fiind în centrul acestui triunghi, iar mediul care desparte inima de elementele triunghiului prezintă o conductibilitate electrică omogenă. Aceste ipoteze nu corespund întru totul realității, dar coeficientul de eroare este considerat practic neglijabil.

În fiecare din derivațiile bipolare ale membrelor, fenomenele electrice sînt înregistrate proporțional cu proiecția lor pe respectiva latură a triunghiului (fig. 4.1).

Derivațiile unipolare ale membrelor (VR, VL, VF) se obțin conectînd la polul pozitiv al aparatului, pe rînd : brațul drept pentru derivația VR ; brațul stîng pentru derivația VL ; piciorul stîng pentru derivația VF.

Cînd prin anumite procedee tehnice se obține amplificarea înscrierii acestor derivații, ele sînt simbolizate prin aVR, aVL și aVF.

Scanned with OKEN Scanner

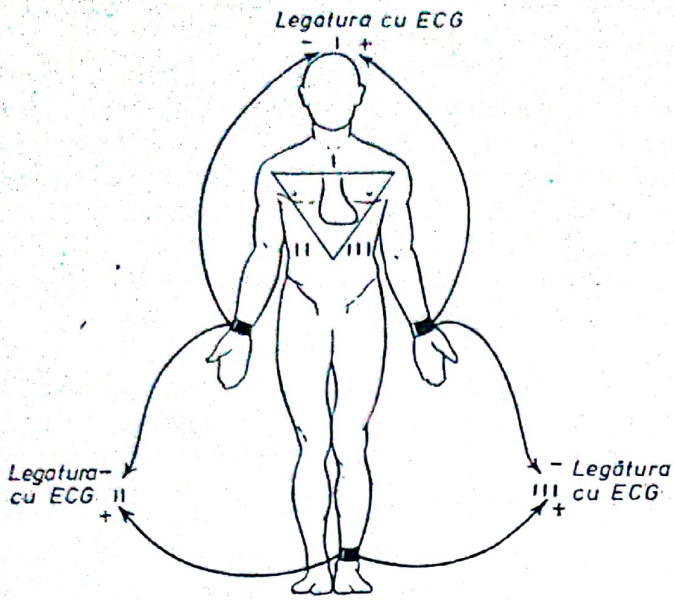


Fig. 4.1. Derivațiile bipolare standard (D_1, D_2, D_3).

Derivațiile precordiale explorează unipolar potențialele miocardice din puncte situate aproape de inimă (fig. 4.2).

Electrodul explorator se pune pe șase puncte convențional stabilite ale regiunii precordiale, numerotate : V_1—V_6. Aceste puncte sînt următoarele :

V_1 — spațiul IV intercostal, pe marginea dreaptă a sternului ;

V_2 — spațiul IV intercostal, pe marginea stîngă a sternului ;

V_3 — mijlocul liniei care unește V_2 cu V_4 ;

V_4 — spațiul V intercostal, pe linia medio-claviculară stîngă ;

V_5 — pe orizontala dusă din V_4 la intersecția cu linia axilară anterioară stîngă.

V_6 — pe orizontala dusă din V_4 la intersecția cu linia axilară mijlocie stîngă. Derivațiile V_1, V_2 reprezintă modelul epicardic drept, V_3, V_4

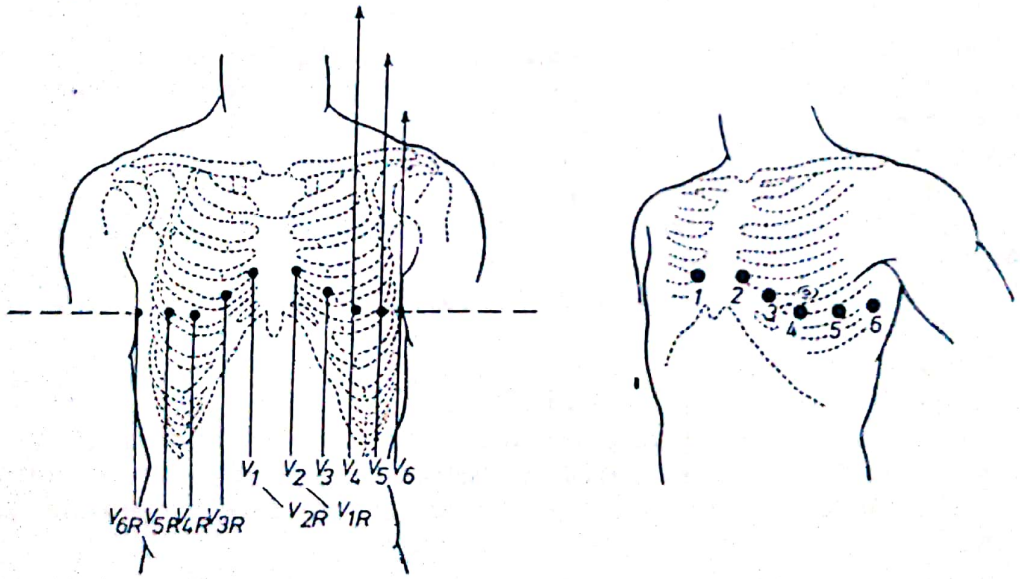


Fig. 4.2. Derivații precordiale.

înregistrează biopotențiale din zona septului interventricular „zona de tranziție", iar V_5, V_6 sînt derivații precordiale stîngi.

În afară de aceste șase derivații care se utilizează în mod obișnuit pentru anumite scopuri se utilizează și alte derivații toracice (fig. 4.3).

— Derivații toracice posterioare sau extreme stîngi (V_7 situat pe linia axilară posterioară stîngă ; V_8 la vîrful scapulei stîngi).

Scanned with OKEN Scanner

— Derivații toracice extreme drepte : V_{3R}, V_{4R}, V_{5R}, situate în puncte de pe hemitoracele drept (R) simetrice cu cele de pe hemitoracele stîng.

Derivații toracice superioare : situate cu 1—2—3 spații intercostale mai sus decît seria V și notate cu X, Y, Z.

Se mai înregistrează derivații xifoidiene (E) și derivații esofagiene (Oe) prin introducerea electrodului explorator sub forma unei sonde în esofag.

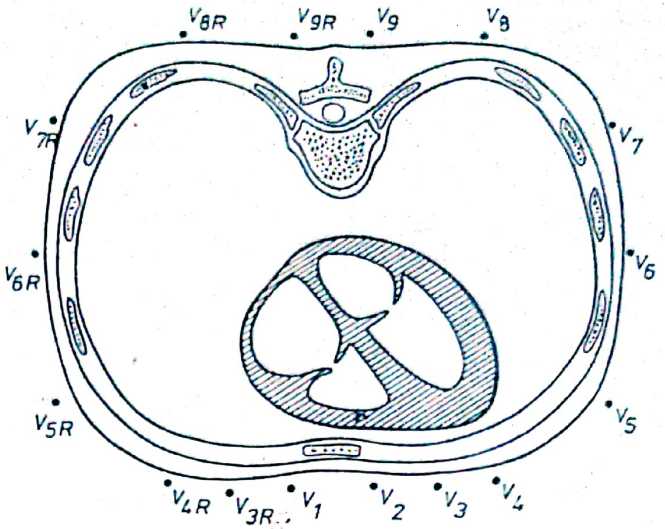


Fig. 4.3. Poziţiile electrozilor în derivaţiile precordiale (secţiune transversală).

Geneza electrocardiogramei. Fenomenele electrice care însoțesc activitatea inimii sînt determinate de progresia și retragerea undei de excitație. În geneza electrocardiogramei sînt implicați următorii factori : nașterea excitației în mod automat și ritmic în nodul sinusal (pacemaker), transmiterea impulsului prin țesutul specializat de conducere al inimii, activarea (depolarizarea) miocardului atrial și ventricular, retragerea excitației (repolarizarea).

Pentru înţelegerea electrocardiogramei se impune reamintirea unor noţiuni fundamentale de electrofiziologie (potenţialul intracelular, fenomenele electrice produse de o fibră musculară izolată, activarea miocardului).

Membrana celulară menţine o compoziţie diferenţiată între mediul intracelular şi cel extracelular. Repartiţia inegală a ionilor în interiorul şi exteriorul membranei celulare face ca aceasta chiar în condiţii de repaus să fie polarizată, adică să aibă o încărcătură electrică deosebită a celor două feţe ; negativă în interior şi pozitivă în exterior. Factorul major în determinarea acestui potenţial membranar este reprezentat de gradientul ionilor de K^+, care este 30 : 1 ; (concentraţia K^+ intracelular fiind 150 mEq/l, iar a K^+ extracelular 5 mEq/l).

Pe de altă parte, există un gradient opus al ionilor de Na^+ care sînt într-o concentraţie mai mare la exteriorul celulei comparativ cu interiorul ei.

Intrarea în activitate a celulei determină scăderea bruscă a rezistivităţii electrice a membranei cu schimbarea permeabilităţii pentru ionii de Na^+ şi K^+. Se realizează o nouă repartiţie : ionii de Na^+ pătrund în celulă şi cei de K^+ ies în lichidul interstiţial. Cu aceasta se schimbă şi polarizarea electrică a membranei (suprafaţa interioară devine pozitivă faţă de exterior) — se produce depolarizarea, proces ce are un caracter brusc şi corespunde chimic unui consum rapid de energie. Odată produsă

Scanned with OKEN Scanner

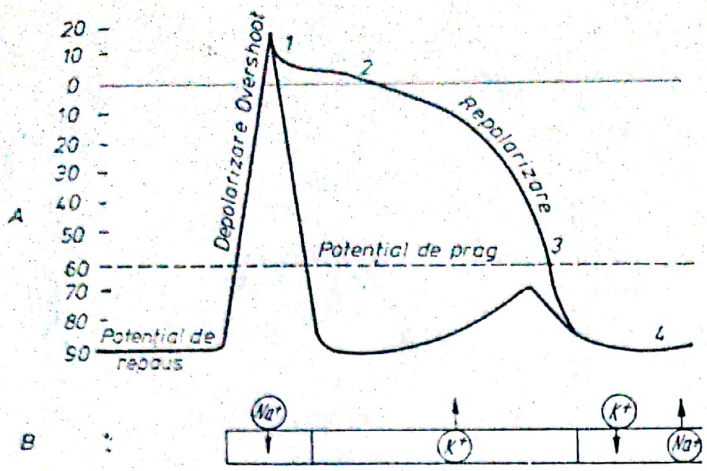


Fig. 4.4. Potențialul ionic membranar.

depolarizarea, urmează cesul invers de repolarizare, de recuperare a bioenergiei, prin care se restabilesc proprietățile biologice de fond ale membranei celulare. Se restabilește echilibrul electrolitic de repaus dintre cele două medii și cu aceasta refacerea polarizării electrice ; exteriorul revenind la un potențial pozitiv în raport cu interiorul său. Procesul de repolarizare se propagă de-a lungul celulei urmînd sensul procesului de depolarizare. Repolarizarea se face în trei faze succesive : o perioadă inițială rapidă de repolarizare, o perioadă în platou și o perioadă de repolarizare, rapidă, terminală, în care se reface gradat potențialul intracelular (fig. 4.4).

Electrograma unei fibre musculare izolate reprezintă o curbă bifazică, compusă din două unde opuse ca sens, separate printr-un interval izoelectric ; prima, o undă rapidă, ascuțită, de durată mai scurtă ; a doua, o undă lentă, de amplitudine mai mică și durată mai mare, de sens opus. Aceste unde, separate prin interval izoelectric, sînt expresia diferențelor de potențial din cursul progresiei și retragerii undei de excitație (fig. 4.5).

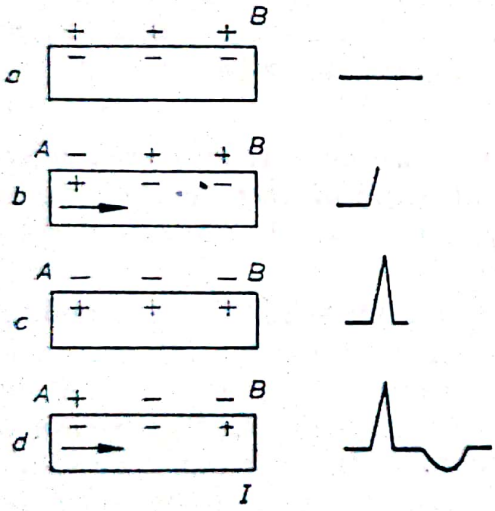


Fig. 4.5. Electrograma unei fibre musculare elementare :
a = stare de repaus ; *b*, *c* = depolarizare ; *d* = repolarizare.

Activitatea miocardului se desfășoară în două etape succesive cu expresii electrocardiografice distincte : atriograma și ventriculograma — despărțite printr-un interval de timp care corespunde întîrzierii fiziologice a stimulului la nivelul nodului atrioventricular.

Pe fiecare din componentele electrocardiogramei normale (atrială și ventriculară) se găsesc elementele de bază cunoscute din electrocardiografia fibrei elementare : o fază inițială corespunzînd progresiei excitației și o fază terminală corespunzînd retragerii excitației (fig. 4.6).

Expresia electrică a activării atriale constă într-o deflexiune rotunjită, ușor crestată cu care începe ciclul electrocardiografic, care poartă denumirea de undă P. Activarea atrială se poate descompune în doi vectori * principali : vectorul atrial drept, mai precoce, este orientat în

* Vectorul este o mărime fizică și are o valoare scalară, o direcție, un sens și un punct de origine. Vectorul prin care simbolizăm forța electromotorie a ini-

Scanned with OKEN Scanner

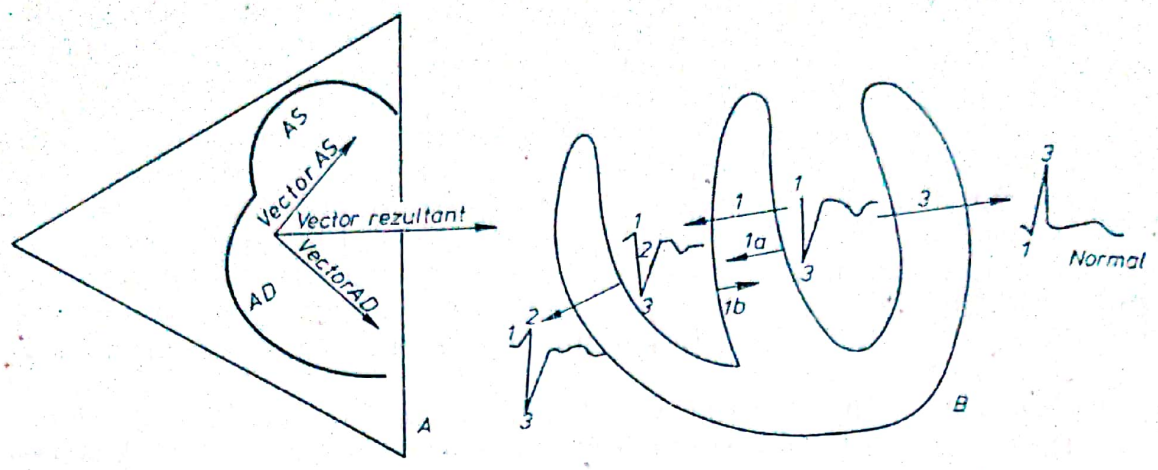


Fig. 4.6. Procesul de activare atrială și ventriculară :

A. Vectorul de depolarizare al atriului drept (A.D.) este mai precoce și orientat de sus în jos, de la dreapta la stînga și dinapoi înainte.

Vectorul de depolarizare al atriului stîng (A.S.) este orientat aproape orizontal cu o direcție de la dreapta la stînga și dinainte înapoi.

B. Vectorul de depolarizare al septului stîng este precoce și orientat de la stînga la dreapta (1a). Vectorul 1b are o valoare mai mică și o direcție de la dreapta la stînga. Vectorul rezultant de depolarizare septal — 1 — este orientat în direcția vectorului mai mare, deci de la stînga la dreapta.

Vectorul de depolarizare al ventriculului drept — 2 — este perpendicular pe masa musculară ventriculară și are o direcție endo-epicardică, de la stînga la dreapta. Vectorul de depolarizare al ventriculului stîng — 3 — are o direcție inversă, de la dreapta la stînga. Vectorul rezultant de depolarizare culară este orientat în sensul vectorului mai puternic, deci de la dreapta la stînga.

jos, înainte și ușor la dreapta ; vectorul atrial stîng, mai tardiv, este orientat aproape orizontal la stînga și puțin înapoi. Repolarizarea atriilor este rareori vizibilă în derivațiile obișnuite. Ea se poate pune în evidență prin înregistrări esofagiene, ca o deflexiune negativă lentă denumită unda Ta.

După depășirea nodului Tawara, stimulul abordează și parcurge căile intraventriculare : trunchiul și cele două ramuri ale fasciculului His și ramificațiile rețelei Purkinje, iar prin intermediul sinapselor Purkinjo-miocardice se răspîndește în grosimea peretelui. Activarea peretelui ventricular se propagă radiar dinspre endocard spre epicard. Fenomenele electrice, a căror direcție generală și mărime variază de la un moment la altul, se înscriu sub forma unui ansamblu de oscilații rapide numit complexul QRS.

---

mii arată, prin lungimea sa, diferența de potențial și, prin orientare, direcția și sensul scurgerii curentului. Direcția se exprimă printr-o imagine grafică reprezentată printr-o săgeată ; coada săgeții este punctul de origine. Distanța dintre cele două capete arată mărimea vectorului. În orice moment, la nivelul inimii iau naștere nenumărate forțe vectoriale. În electrocardiografie se înregistrează suma și diferența mai multor vectori — deci o rezultantă vectorială. Se pot imagina vectori *parțiali* — corespunzători forțelor electromotrice dezvoltate de fiecare fibră miocardică sau de diferite părți ale inimii (exemplu : atriul stîng, drept ventricul stîng, drept) ; vectori instantanei corespunzători situației fenomenelor electrice dintr-un anumit moment al revoluției cardiace (exemplu : dintr-un moment al sistolei) și vectori *integrali* care însumează vectori parțiali și instantanei, dînd un vector care reprezintă rezultanta activității electrice a mai multor sau a tuturor părților inimii. Vectorul rezultant (integral), obținut prin sumarea tuturor vectorilor instantanei ai masei ventriculare în cursul depolarizării acestuia, este considerat vectorul cel mai reprezentativ al inimii și este cunoscut sub numele de axa electrică a inimii.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul depolarizării ventriculare se deosebesc două etape importante care pot fi reprezentate prin vectori. Prima etapă corespunde activării suprafeței stîngi a septului interventricular. De aci, excitația se propagă în grosimea septului ; această etapă poate fi reprezentată printr-un vector orientat de la stînga la dreapta.

A doua etapă corespunde invadării undei de excitație în ambele ventricule. Datorită diferențelor de grosime și adîncimii diferite la care pătrund fibrele specifice, diversele regiuni (peretele ventricular drept, regiunea apicală a ventriculului stîng, peretele lateral și zona postero-bazală a ventriculului stîng) sînt activate succesiv, în ordinea enunțată. Toate aceste momente pot fi reprezentate printr-un vector care își schimbă mărimea și orientarea, descriind o mișcare de rotație de la dreapta la stînga și dinainte înapoi.

Repolarizarea miocardului ventricular se desfășoară lent și se exprimă pe grafic sub forma unei deflexiuni joase și largi, cu vîrful rotunjit, numită unda T, care se înscrie la oarecare distanță de complexul QRS. Repolarizarea începe precoce, dar forțele electrice pe care le desfășoară în primele momente sînt prea slabe spre a avea expresie grafică (perioada de repolarizare lentă), de aceea între complexul QRS și unda T se află intercalat intervalul izoelectric ST.

Spre deosebire de fibra elementară la care excitația progresează și se retrage în același sens, la nivelul miocardului ventricular excitația progresează dinspre endocard spre epicard dar se retrage dinspre epicard spre endocard, ca urmare unda T a electrocardiogramei normale este orientată în același sens cu deflexiunea majoră a complexului QRS.

ELECTROCARDIOGRAMA NORMALĂ

Se compune din șase unde notate P, Q, R, S, T, U, din două segmente PQ și ST și din trei intervale PQ (sau P-R), Q-T și T-P (fig. nr. 4.7).

Unda P, prima deflexiune a ciclului electric, corespunde procesului de depolarizare atrială, are o amplitudine de 0,1—0,25 mV și o durată de 0,06—0,11 secunde, este pozitivă în majoritatea conducerilor membrelor și precordiale afară de aVR unde este negativă. Poate fi difazică în

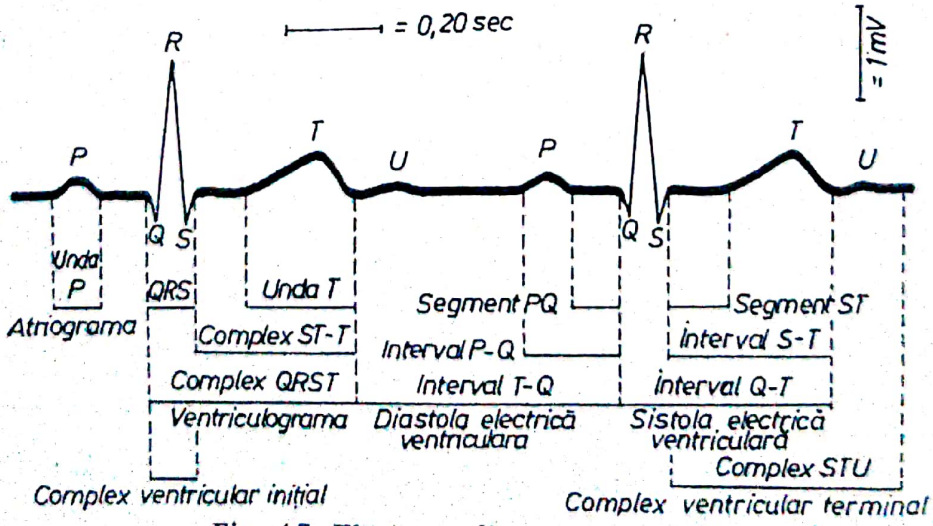


Fig. 4.7. Electrocardiograma normală.

Scanned with OKEN Scanner

D_2 și V_1, iar în D_3 negativă. Forma undei P este în mod obișnuit rotunjită, uneori ușor bifidă (datorită asincronismului fiziologic al activării celor două atrii) (fig. 4.8).

Intervalul P-Q (P-R) reprezintă fragmentul cuprins între începutul undei P și începutul complexului QRS. Valoarea intervalului P-Q însumează durata activării atriale și întîrzierea suferită de stimul la nivelul nodului atrio-ventricular și trebuie apreciată în raport cu vîrsta și frecvența inimii, după tabele speciale ; în condiții fiziologice această durată se află între 0,12—0,21 secunde (fig. 4.9).

Complexul QRS este format din deflexiunile rapide QRS și reprezintă depolarizarea miocardului ventricular.

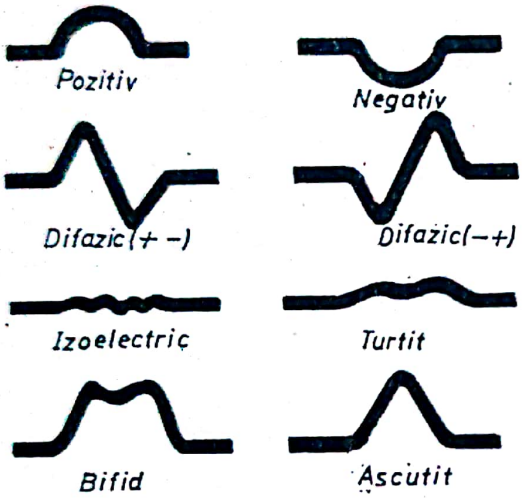


Fig. 4.8. Diverse aspecte ale undei P.

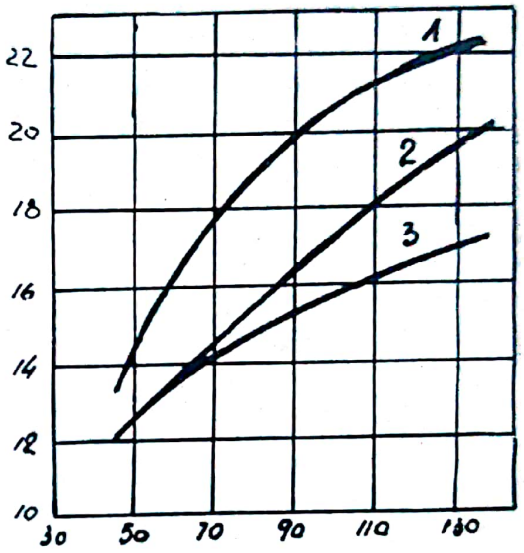


Fig. 4.9. Diagrama pentru calcularea duratei intervalului P—Q în raport cu frecvența.

Durata acestui complex (măsurată în derivația standard în care este cel mai larg) nu depășește 0,11 secunde (în medie 0,08 secunde). Amplitudinea complexului QRS (cel mai amplu QRS din derivațiile standard) este cuprinsă între 0,5—1,6 mV și se măsoară pentru fiecare deflexiune în parte, de la marginea superioară a liniei izoelectrice pentru undele pozitive (R) și de la marginea inferioară a acestei linii pentru undele negative (Q, S sau QS). Amplitudinea întregului complex se poate exprima însumînd algebric toate deflexiunile componente. Complexul QRS se numește de voltaj scăzut dacă în nici una din derivațiile membrelor amplitudinea nu depășește 0,6 mV. În derivațiile precordiale limita inferioară a complexului QRS, calculată prin însumarea aritmetică a voltajelor R și S, este de 0,9 mV în V_2 și 0,7 mV în V_5.

În conducerile precordiale drepte raportul R/S este subunitar (1/6—1/8), iar în derivațiile precordiale stîngi este de 8/1—6/1, cea mai adîncă undă S fiind în V_2.

Forma complexului QRS este variabilă atît în condiții normale cît și patologice, fiind exprimată mai ales prin modul în care se succed undele care îl compun și prin particularitățile morfologice ale acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Nomenclatura complexului QRS este convențională și depinde de sensul și de succesiunea deflexiunilor componente : orice deflexiune pozitivă se numește R (cînd sînt mai multe se notează R, R′, R″) ; unda negativă care precede R se notează Q, iar unda negativă care succede R se notează S. Cînd sînt mai multe unde negative care succed R, R′, R″ se notează S, S′, S″. Cînd se înregistrează o singură undă negativă aceasta se notează QS. Pentru a defini forma complexului QRS se întrebuințează o notare în care undele de mică amplitudine (sub 3 mm) sînt indicate cu litere mici (q, r, s), iar undele ample (peste 3 mm) cu majuscule (Q, R, S) (fig. 4.10).

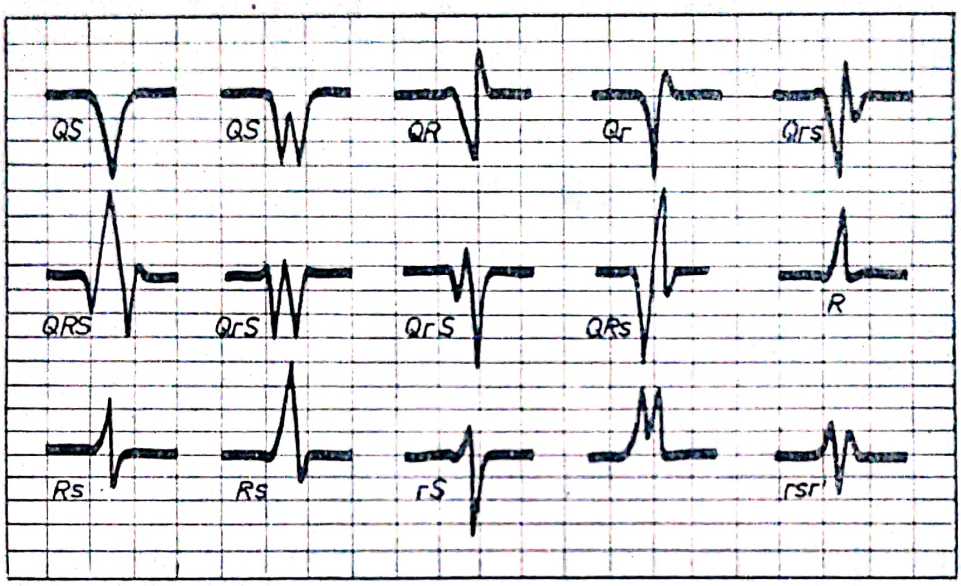


Fig. 4.10. Aspecte morfologice ale complexului QRS.

Deflexiunea intrinsecoidă reprezintă o noțiune electrofiziologică prin care se înțelege o cădere bruscă a potențialului de la o valoare pozitivă maximă la o valoare negativă maximă (de la vîrful R la vîrful S). Aceasta se determină în derivațiile precordiale măsurînd durata care separă ultima pozitivitate de începutul complexului ; valorile maxime normale sînt de 0,035 sec în V_1, și de 0.045 sec în V_5. Valorile crescute semnifică o întîrziere a depolarizării regiunii miocardice din poziția cea mai apropiată de electrod (hipertrofii ventriculare și blocuri de ramură) (fig. 4.11).

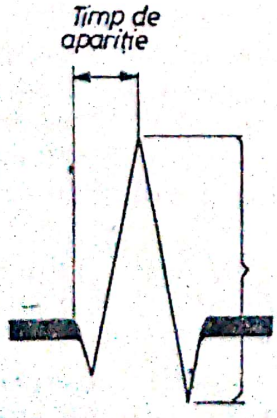


Fig. 4.11. Deflexiunea intrinsecoidă.

Segmentul ST și unda T denumită în ansamblu „faza terminală" reprezintă perioada de repolarizare ventriculară.

Segmentul ST corespunde fazei de repolarizare lentă a ventriculului și este în mod normal izoelectric. Momentul în care se face trecerea de la complexul QRS la segmentul

Scanned with OKEN Scanner

ST se apreciază în raport cu nivelul acestui punct față de segmentul T-P care reprezintă linia izoelectrică de bază (diastola electrică); se admit denivelări în sens pozitiv sau negativ de 0,1 mV.

— Unda T reprezintă faza de repolarizare rapidă a ventriculilor. În mod normal are o amplitudine egală cu aproximativ 1/6, 1/8 din R și o durată variabilă (0,15—0,30 sec); este pozitivă în majoritatea conducerilor, negativă în aVR, poate fi difazică sau negativă în D_3 aVF, V_1. Forma undei T este asimetrică cu o pantă ascendentă mai lentă și o ramură descendentă mai abruptă (fig. 4.12).

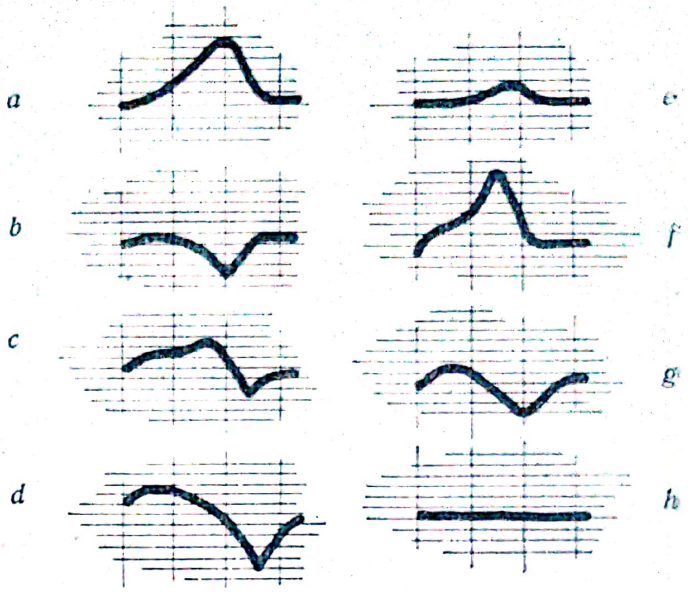


Fig. 4.12. Diverse aspecte ale undei T.
a — asimetrică; *b* — negativ-simetrică; *c* — difazică; *d* — negativ-asimetrică; *e* — hipovoltată; *h* — izoelectrică.

— Unda U se observă uneori după unda T; este o deflexiune lentă, pozitivă de amplitudine mică.

Intervalul QT reprezintă sistola electrică ventriculară; măsurarea sa se face de la începutul complexului QRS pînă la sfîrșitul undei T și variază în raport cu frecvența inimii (Tabel IV).

Intervalul T-P exprimă durata diastolei electrice și este de asemenea variabil în raport cu frecvența.

Interpretarea unei electrocardiograme. *Calcularea frecvenței cardiace* se face în funcție de viteza de derulare a hîrtiei pe care are loc înregistrarea electrocardiogramei și de marcajul vertical de pe această hîrtie. În mod obișnuit frecvența se deduce din lungimea intervalelor R-R sau P-P. Pentru înregistrare se folosesc mai frecvent două viteze: 25 mm/sec și 50 mm/sec. În cele două cazuri durata dintre două linii de pe marcajul vertical al hîrtiei reprezintă 0,04, respectiv 0,02 sec.

În cazul unui ritm regulat numărul liniilor verticale cuprinse între două unde R se înmulțește cu 0,04 (pentru 25 mm/sec) și cu 0,02 (pentru viteza 50 mm/sec). Se împarte 6000 (sutimi de secundă într-un minut) la acest produs; rezultatul reprezintă frecvența cardiacă. În cazul unui ritm neregulat (ex. fibrilație atrială) media se face la 10—12 complexe.

Pentru determinarea frecvenței cardiace pot fi utilizate și tabele (ex. Tabelul 4.II) în care R-R reprezintă durata unei revoluții cardiace în sutimi de secundă iar Fr, frecvența pe minut.

Axele electrice ale inimii. Forțele electrice ale inimii sînt orientate în diferite direcții, realizînd ceea ce se numește în mod curent un cîmp

Scanned with OKEN Scanner

Tabel nr. IV.1

Calcularea intervalului Q-T

Nr. contracțiilor cardiace pe minut	Durata ciclului cardiac în sec.	Durata Q-T în secunde		Mărimea indicelui sistolic în procente	
		Bărbați	Femei		
40	1,50	0,45	0,48	30	32
50	1,20	0,40	0,44	33	36
60	1,00	0,37	0,40	37	40
70	0,86	0,34	0,37	40	43
80	0,75	0,32	0,35	43	47
90	0,66	0,30	0,32	45	48
100	0,60	0,28	0,31	47	50
110	0,55	0,27	0,30	50	54
120	0,50	0,26	0,28	52	56

Tabel nr. IV. 2

Calcularea frecvenței

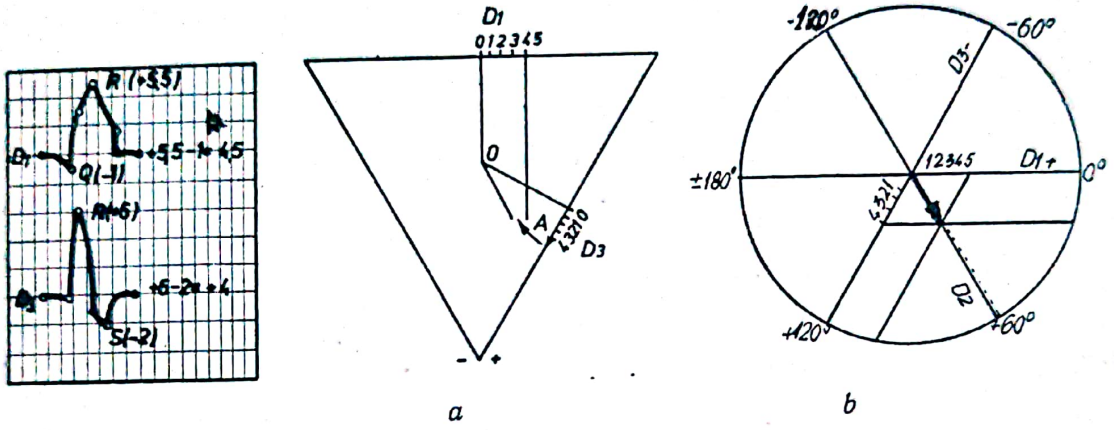
R—R Fr.		R—R Fr.		R—R Fr.		R—R Fr.		R—R Fr.		R—R Fr.		R—R Fr.	
10	600	20	300	30	200	40	150	50	120	60	100	70	86
11	545	21	286	31	193	41	146	51	117	61	98	71	84
12	500	22	273	32	187	42	143	52	115	62	97	72	83
13	461	23	261	33	182	43	139	53	113	63	95	73	82
14	429	24	250	34	176	44	136	54	111	64	94	74	81
15	400	25	240	35	171	45	133	55	109	65	92	75	80
16	375	26	230	36	166	46	130	56	107	66	91	76	79
17	353	27	222	37	162	47	127	57	105	67	89	77	78
18	333	28	214	38	158	48	125	58	103	68	88	78	77
19	316	29	207	39	154	49	122	59	101	69	87	79	76

electric. Forțele care au același sens se însumează, iar cele de sens contrar se anulează; însumarea se face în vectori care se proiectează pe sisteme axiale. Cel mai practic sistem de proiecție axială (pentru planul frontal) este triunghiul echilateral Einthoven, fiecare latură reprezentînd una din derivațiile periferice bipolare, cu centrul cîmpului electric la mijlocul triunghiului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultanta tuturor vectorilor care iau naştere în cursul întregului ciclu al depolarizării ventriculare constituie axul electric mediu de activare ventriculară ; el constituie axul electric (Â) al inimii şi în general corespunde axului anatomic. În triunghiul Einthoven se poate proiecta atît vectorul rezultant de depolarizare ventriculară cît şi cel de depolarizare atrială (ÂP), precum şi de repolarizare ventriculară (ÂT) ; în mod curent în clinică se determină ÂQRS.

Axa QRS poate fi determinată prin mai multe metode : metoda triunghiului echilateral (fig. 4.13, a), sistemul triaxial al lui Bayley (fig. 4.13, b) sau sistemul hexaxial al lui Sodi Pallares şi Cabrera (fig. 4.13, c, d). Toate aceste metode dau valori precise, dar necesită timp pentru determinarea lor, de aceea în practică se foloseşte curent



a b

Fig. 4.13.a. Determinarea axei electrice prin metoda triunghiului echilateral.

În derivaţia D_1 există un complex qR cu deflexiunea negativă de 1 mm şi cea pozitivă de 5,5 mm ; suma algebrică a acestei deflexiuni va avea valoarea de + 4,5 mm. În conducerea D_3 deflexiunea este de tip Rs cu unde R de 6 mm şi unde S de 2 mm — deflexiunea va crea valoarea de + 4 mm.

Se înscrie pe partea pozitivă a derivaţiei D_1 valoarea de 4,5 mm şi pe partea pozitivă a derivaţiei D_3 valoarea de + 4 mm. Perpendicularele coborîte din aceste puncte se întretaie într-un punct A. Prin unirea punctului A cu O (centrul triunghiului şi originea vectorilor) ia naştere un vector OA. Dacă plasăm triunghiul într-un cerc care are valori convenţionale de la 0° +180° pentru jumătatea sa inferioară şi de la 0° la —180° pentru jumătatea superioară, prelungirea acestui vector rezultant OA atinge cercul într-un anumit punct, care indică valoarea Â.QRS.

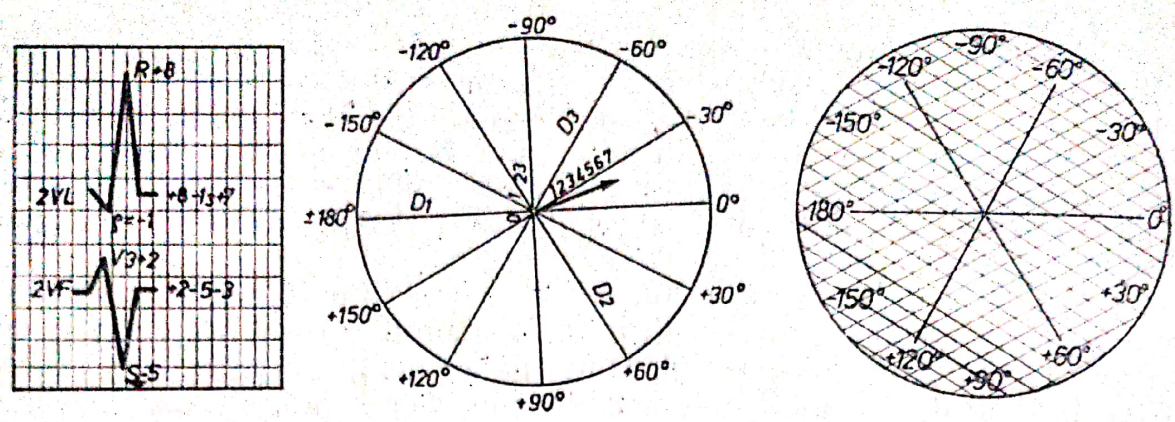
Fig. 4.13.b. Determinarea axei electrice prin sistemul triaxial (Bayley).

Determinarea Â.QRS este similară cu metoda precedentă, proiecţia vectorilor făcîndu-se însă pe paralelele laturilor triunghiului. Exemplu : valoarea de 4,5 mm din D_1 (exemplu anterior) se aplică pe jumătatea pozitivă a paralelei D_1, iar valoarea de + 4 mm, pe jumătatea pozitivă a paralelei D_3. Centrul cercului reprezintă originea vectorului şi punctul O. Paralelele trasate din punctele stabilite se întîlnesc într-un punct A care, unit cu punctul O, indică axul electric, a cărui valoare este determinată de gradaţia corespunzătoare pe cerc.

metoda de determinare aproximativă a axelor după sistemul hexaxial, diferenţele fiind mici faţă de valorile obţinute cu celelalte metode.

Axa (P, QRS, T) este determinată în funcţie de sensul şi amplitudinea undelor în derivaţiile bipolare (D_1, D_2, D_3) şi unipolare ale membrelor (aVR, aVL, aVF). O undă sau un complex QRS cu amplitudine mică sau echidifazic ± (cu două faze egale) pe o derivaţie arată că vectorul este perpendicular pe acesta (fig. 4.14). În consecinţă un complex QRS echidifazic în D_1 arată o axă la +90° sau —90° ; în primul caz complexele QRS în D_1, D_3 sînt pozitive, în al doilea caz sînt negative. Complexul QRS echidifazic în D_2 traduce o axă la —30° sau +150° ; iar în

Scanned with OKEN Scanner



c *d*

Fig. 4.13.c. Sistemul hexaxial (Sodi Pallares şi Cabrera) :

Prin acest sistem se poate determina A.QRS nu numai după conducerile bipolare, ci şi după cele unipolare ale membrelor. Exemplu : complexul QRS din aVE, de tip qR, măsoară +7, iar cel din aVF, de tip rS măsoară 3 mm. Aplicînd din centrul cercului valoarea de +7 mm pe partea pozitivă a bisectoarei unghiului corespunzător conducerii unipolare a aVF, perpendicularele ridicate din punctele cele mai sus stabilite se întîlnesc într-un punct A, care unit cu centrul cercului determină A.QRS, avînd valoarea corespunzătoare gradaţiei de pe cerc.

Fig. 4.13.d. Diagrama sistemului hexaxial.

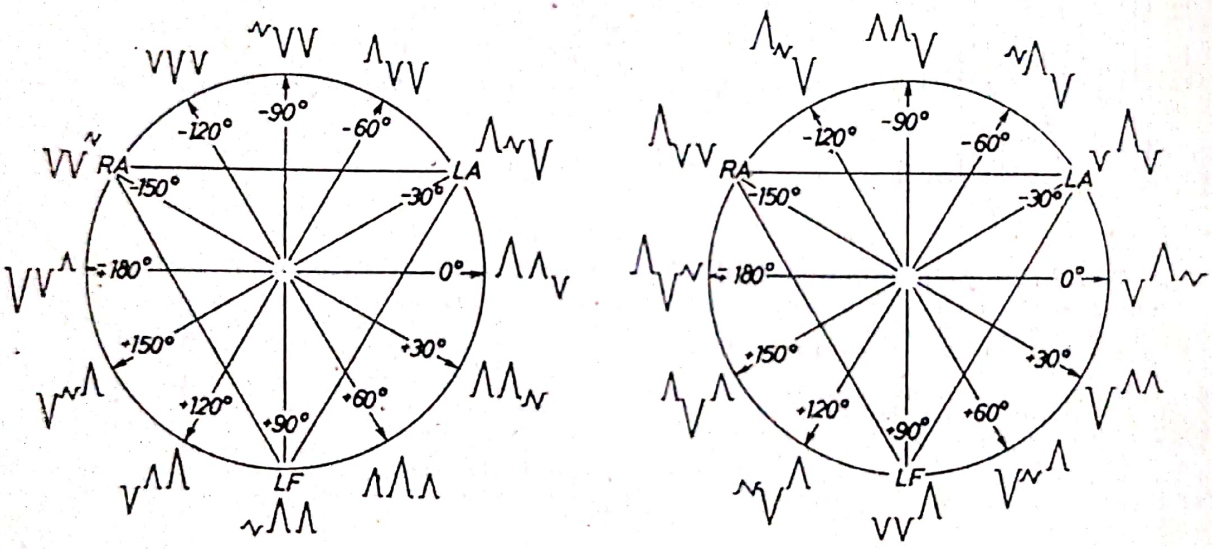


Fig. 4.14. Determinarea aproximativă a axei electrice (Zuckermann).

D_3, +30° sau —150°. Acelaşi criteriu este luat în consideraţie pentru aprecierea axelor electrice în derivaţiile unipolare ale membrelor : complexul echidifazic în aVR — axa QRS la —60° sau +120° ; în aVL axa QRS la +60° sau —120°, iar în aVF axa la 0° sau +180°.

În situaţia în care, în două derivaţii apropiate găsim complexe mici de amplitudine, aproape echidifazice, situăm axa între cele două valori. De exemplu, complexe mici în D_1 (+90°) şi aVL (+60°) arată o axă la +75°, acelaşi aspect în D_3 (+30°) şi aVF (0°) arată o axă la +15°. Cu toate că precizia sistemului este de 15° aceasta este suficientă pentru necesităţile clinice.

ÂQRS normală variază între —30° şi+ 110°, fiind influenţată de tipul constituţional, vîrstă, sarcină, obezitate. Derivaţiile patologice depăşesc

Scanned with OKEN Scanner

limitele arătate mai sus și se întîlnesc în hipertrofii ventriculare, tulburări de conducere intraventriculare, necroza miocardului etc. (fig. 4.15).

ÂP normală are o valoare de aproximativ +50°, iar ÂT în jur de +50°, concordanță față de ÂQRS ; în condiții patologice ÂQRS și ÂT sînt discordante.

Poziţiile electrice ale inimii. Acestea reflectă rotațiile în jurul celor trei axe anatomice — longitudinal, antero-posterior și transversal — influențînd într-o mare măsură aspectele unei electrocardiograme.

— *Rotațiile în jurul axului longitudinal :* axul care unește apexul cu centrul bazei inimii. Privit dinspre vîrf organul se poate roti în jurul acestui ax fie în sens orar (sensul acelor de ceasornic), fie în sens antiorar (contra sensului acelor de ceasornic). Rotația orară tinde să devieze spre dreapta ÂQRS și produce aspecte S_1Q_3, zona de tranziție întîlnindu-se în V_5-V_6, iar rotația antiorară deviază spre stînga, ÂQRS și se înscrie aspect de tip Q_1S_3, zona de tranziție fiind în V_1-V_2 (fig. 4.15, a, 4.15, b).

— *Rotațiile în jurul axului antero-posterior.* Axul antero-posterior este perpendicular pe planul frontal și trece prin centrul de gravitație al inimii. Rotațiile în jurul acestui ax produc fie o orizontalizare, fie o

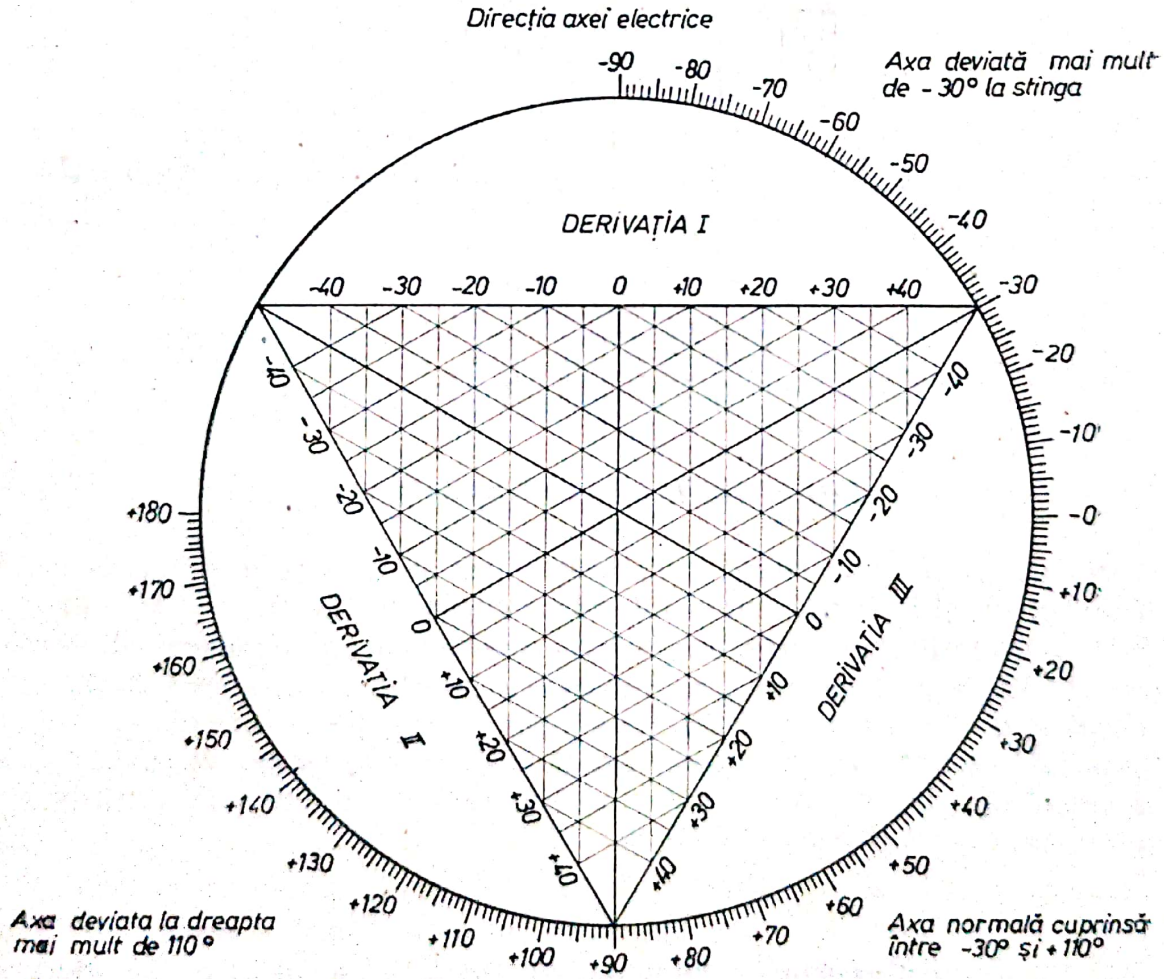


Fig. 4.15. Variațiile axei electrice în plan frontal.

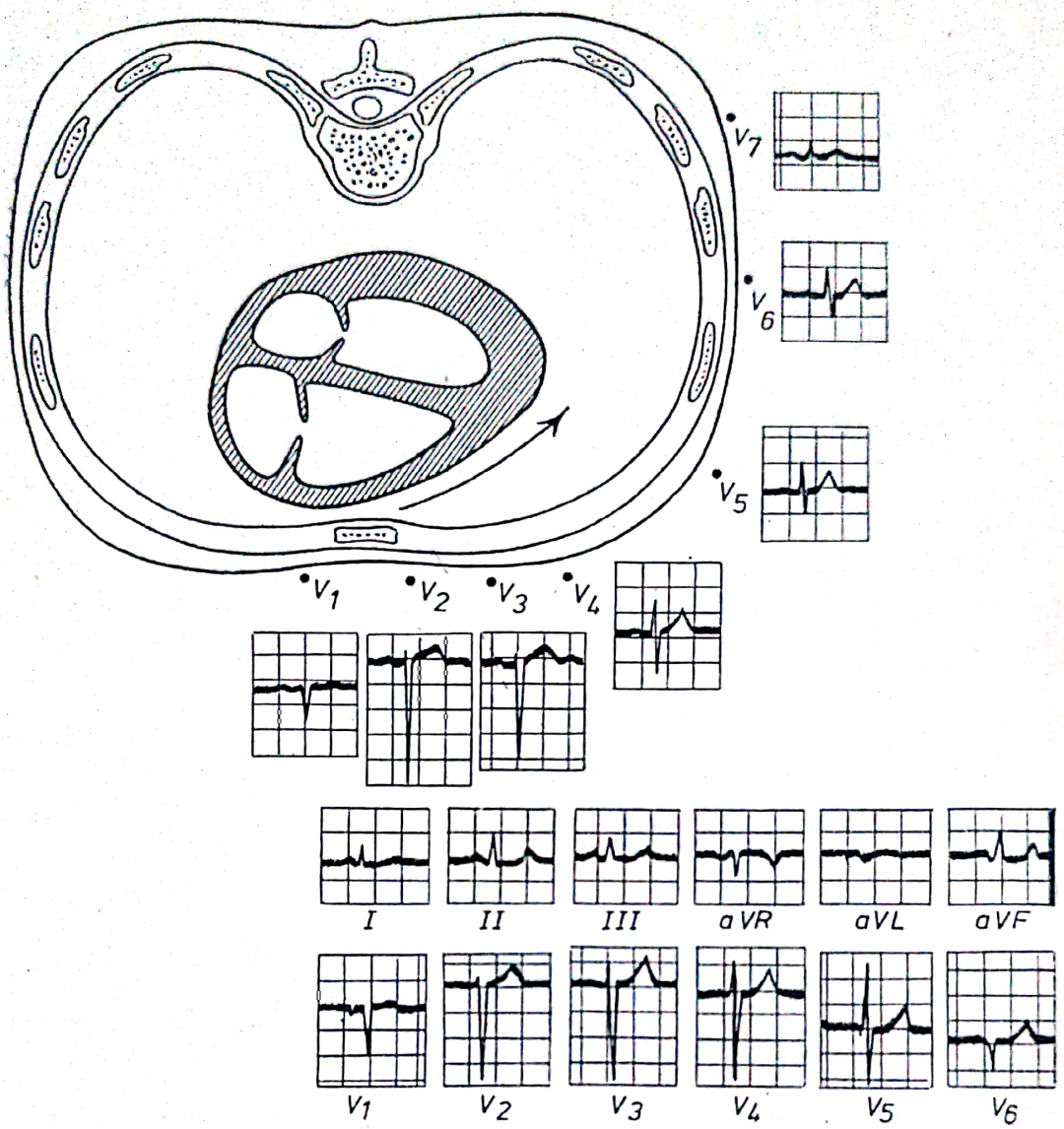


Fig. 4.15.a. Rotația cordului în sens orar.

verticalizare a inimii după cum basculatea se face prin deplasarea vîrfului în sus și la stînga sau în jos și la dreapta (fig. 4.16).

— *Rotațiile în jurul axului transversal.* Axul transversal unește marginea dreaptă cu marginea stîngă a inimii, trecînd prin centrul de gravitație al miocardului. Prin rotația inimii în jurul acestui ax, apexul se deplasează fie înainte, poziția vîrf înainte care se caracterizează prin aspecte Q_1, Q_2, Q_3, fie poziția vîrf înapoi cu deflexiuni ventriculare de voltaj scăzut și aspect S_1, S_2, S_3.

* * *

Electrocardiograma patologică. Modificările patologice ale electrocardiogramei interesează atriograma (P, P-Q) și ventriculograma (QRS, ST, T).

Scanned with OKEN Scanner

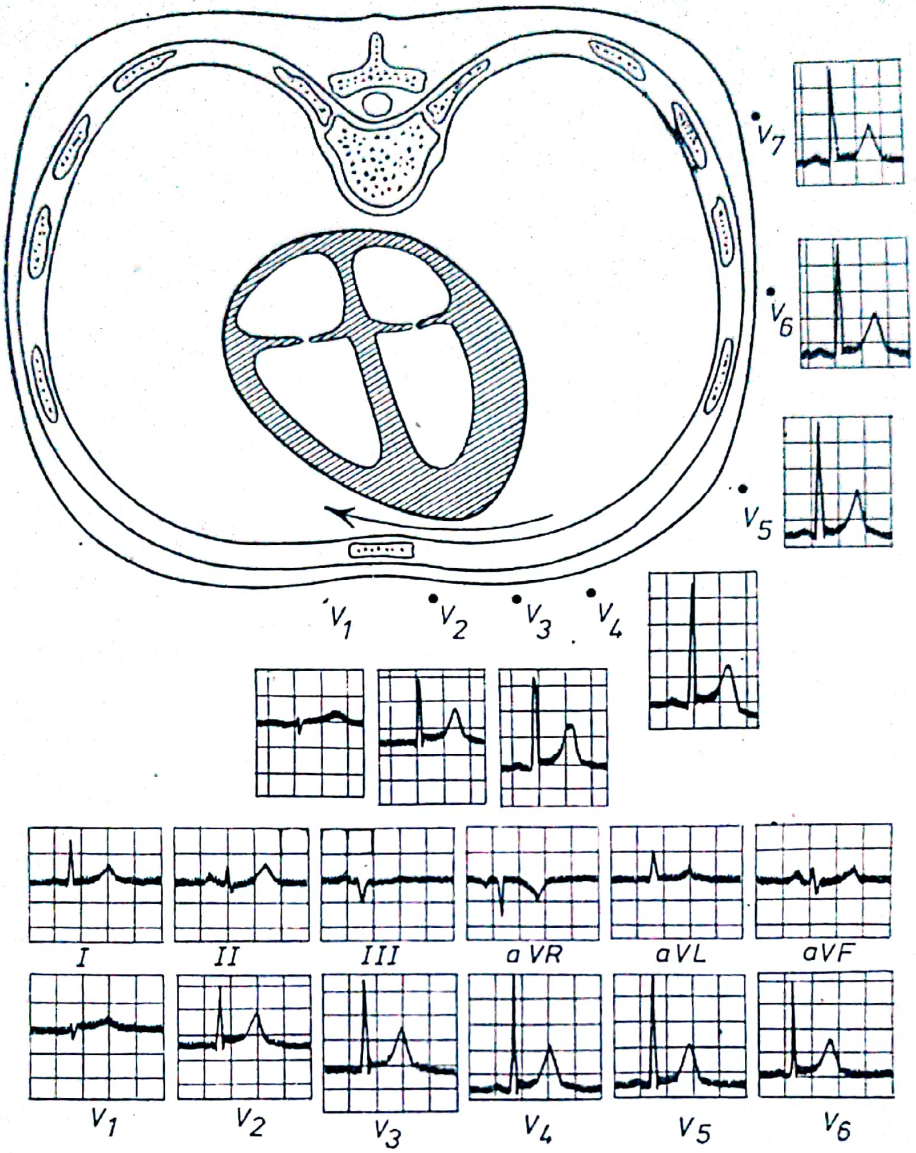


Fig. 4.15.b. Rotația cordului în sens antiorar.

Modificările electroatriogramei. 1) *Modificări ale undei P.* Unda P se modifică în condiții fiziologice în funcție de poziția corpului, respirație, efort fizic și în următoarele situații patologice : stenoza mitrală, hipertensiunea pulmonară, boli pulmonare cronice, emfizem pulmonar, pericardită, ischemie și necroză atrială, defect septal interatrial, de asemenea secundar hipertrofiilor ventriculare, tireotoxicozei, hiper- și hipotensiunii etc.

Încărcarea atrială dreaptă (hipertrofia atrială dreaptă) se exprimă electrocardiografic prin mărirea voltajului undei P, durata rămînînd normală (P „pulmonar"). Atriul drept hipertrofiat depolarizîndu-se înaintea celui stîng și terminîndu-și depolarizarea înaintea acestuia nu produce o creștere a duratei undei P, ci numai a amplitudinii.

Scanned with OKEN Scanner

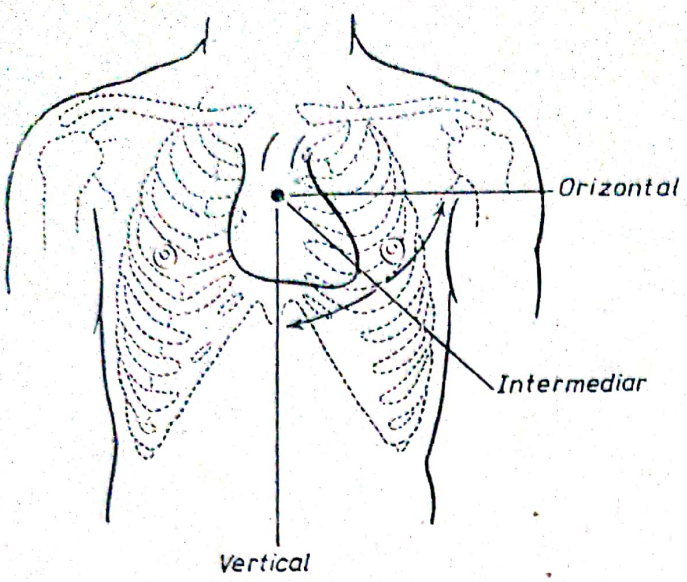


Fig. 4.16. Rotația cordului față de axul antero-posterior.

P „pulmonar" este înalt, ascuțit, simetric în D_2D_3, V_1, V_2 și de voltaj scăzut în D_1. Amplitudinea sa depășește 0,25 mV, iar durata nu este mai mare de 0,11 sec. (fig. 4.17, a). Sensul undei P din încărcarea atrială dreaptă este pozitiv în majoritatea conducerilor și negativ în aVR. În conducerile precordiale unda P poate prezenta un aspect difazic (cu prima componentă mai mare). Axa undei P deviază la dreapta (între + 70° și + 85°). P pulmonar „dextrocardic" se înregistrează în cordul pulmonar cronic, emfizem pulmonar, stenoză și insuficiență tricuspidiană, în unele malformații cardiace congenitale (tetralogia Fallot).

Încărcarea atrială stîngă (hipertrofia atrială stîngă) se exprimă printr-o undă P lărgită cu durată mai mare de 0,12 sec. (P „mitral"). Lărgirea undei P se datorește creșterii duratei depolarizării atriului sting hipertrofiat (fig. 4.17, b). În derivațiile D_1, aVL, V_5V_6, P-ul „mitral" apare de durată crescută (0,12—0,16 sec.) amplitudinea nedepășind valoarea normală. Unda P este pozitivă în majoritatea derivațiilor, negativă în aVR și difazică sau negativă în D_3 și aVF. În derivațiile precordiale drepte unda P este difazică cu predominența porțiunii negative, iar în cele stîngi este bifidă cu a doua componentă mai pronunțată : axa undei P este deviată la stînga (—30°).

P „mitral" se înregistrează în stenoza mitrală, insuficiența mitrală, stenoza aortică, coarctația aortei, insuficiența aortică, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic.

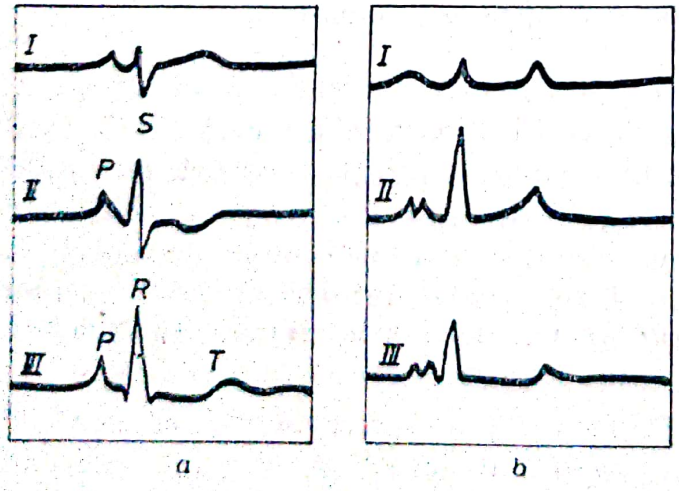


Fig. 4.17.
a — „P mitral" ; *b* — „P pulmonar".

Încărcarea biatrială se caracterizează prin mărimea voltajului și duratei undei P, mai vizibilă în D_1, D_2, D_3, aVL. Axa este deviată în raport cu predominența unuia din atriile dilatate, se întîlnește în cardiopatiile congenitale (defect septal atrial), stenoză mitrală cu hipertensiune pulmonară, endomiocardofibroze etc.

Alte modificări ale undei P. În ritmul sinusului coronar, în ritmul nodal supe

Scanned with OKEN Scanner

rior și inferior se înscriu unde P negative. Unda P este inclusă în complexul QRS și nu poate fi decelată în ritmul nodal mediu. Nu există undă P în blocul sinoatrial, fibrilație și flutter atrial. Extrasistolele ventriculare nu sînt precedate de undă P, iar în tahicardiile supraventriculare, din cauza creșterii frecvenței cardiace, unda P poate fi inclusă în unda T a complexului anterior (unde T-P).

2) *Modificările intervalului P-Q (P-R).* Timpul de conducere atrio-ventricular este alungit peste 0,21 sec., în mod constant în blocul atrio-ventricular de gradul I. O alungire progresivă a intervalului P-Q urmată de apariția unui P blocat este expresia unei forme particulare de bloc atrio-ventricular de gradul II, descris sub numele de perioadele Wenckebach. Intervalul P-Q apare alungit la vagotomici, în infecția reumatică activă, cardiopatia ischemică și sub acțiunea unor medicamente, cum ar fi chinidina și blocanții beta-adrenergici. O scurtare a acestui interval sub limita inferioară (0,10—0,12 sec.) se observă în ritmul nodal superior sau în sindromul Wolff-Parkinson-White.

Durate variabile ale intervalului P-Q indică o disociație atrio-ventriculară completă (în acest caz undele P sînt independente față de complexul QRS).

Modificări ale electroventriculogramei. Acestea interesează :

I) complexul QRS și

II) faza de repolarizare ventriculară ST-T.

I) Complexul QRS prezintă cele mai pregnante modificări în : hipertrofiile ventriculare, blocurile de ramură și sindromul Wolff-Parkinson-White.

1. **Hipertrofiile ventriculare.** Factorii care intervin în geneza semnelor electrocardiografice ale hipertrofiilor ventriculare se clasifică în cardiaci și extracardiaci.

Factorii *cardiaci* (intrinseci) sînt reprezentați de modificarea poziției inimii, de schimbarea raportului dintre masa ventriculară (hipertrofie) și volumul ventricular (dilatație), de întîrzierea conducerii potențialului prin miocard, de modificările hemodinamice (încărcarea de tip sistolic sau diastolic).

Creșterea masei musculare a unui ventricul determină o serie de modificări pe electrocardiogramă care se datoresc schimbării axei și poziției electrice a inimii, alterării proceselor de depolarizare și de repolarizare ventriculară.

— Devierea axei electrice se datorește creșterii potențialelor electrice ale ventriculului hipertrofiat și schimbărilor de poziție bază-vîrf.

Astfel hipertrofia ventriculară stîngă produce în general orizontalizarea, cu rotație antiorară în jurul axului longitudinal, iar hipertrofia ventriculară dreaptă produce o verticalizare cu rotație orară a inimii.

— Modificările procesului de depolarizare constau în schimbarea caracteristicilor normale ale complexului QRS :

Creșterea amplitudinii undei R în conducerile precordiale de partea ventriculului hipertrofiat, proporțional cu mărimea masei musculare și

Scanned with OKEN Scanner

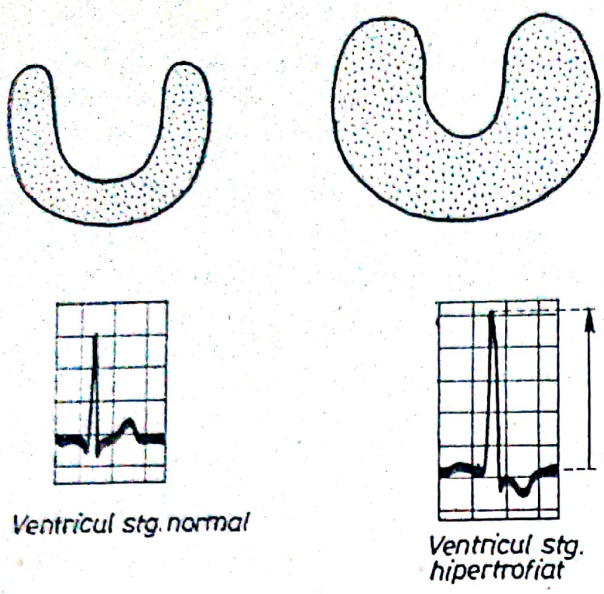


Fig. 4.18. Amplitudinea undei „R" și aspectul ST-T în hipertrofia ventriculară

adîncimea undei S de partea opusă. Mărimea duratei complexului QRS corespunzător prelungirii timpului de activare a ventriculului hipertrofiat; întîrzierea deflexiunii intrinsecoide de partea ventriculului hipertrofiat.

— Alterările morfologice ale complexului QRS antrenează modificări secundare ale fazei de repolarizare care constau în denivelarea segmentului ST, aplatizarea sau inversarea undei T în sens opus complexului QRS. Aceste modificări diferă după caracterul anatomo-patologic al hipertrofiei ventriculare. În forma concentrică sau sistolică, determinată de un obstacol în evacuarea sîngelui în cavitate (stenoza aortică, stenoza arterei pulmonare, hipertensiunea arterială, coarctația de aortă) modificările fazei terminale sînt mai accentuate și constau în denivelarea segmentului ST și inversarea undei T în sens opus complexului QRS. Aceste modificări survin datorită faptului că repolarizarea, spre deosebire de procesul normal, începe de la endocard și se propagă spre epicard, gradientul ventricular rămînînd nemodificat (fig. 4.18).

În hipertrofia cu dilatare ventriculară stîngă (insuficiența mitrală, regurgitarea aortică, defectul septal atrial, defect septal ventricular, persistența canalului arterial) denumită și de tip diastolic sau de volum, modificările fazei terminale sînt mai puțin marcate și se caracterizează printr-o ușoară subdenivelare a segmentului ST cu unde T plate sau ascuțite în conducerile precordiale stîngi; în hipertrofia ventriculară dreaptă de tip diastolic apare numai o tulburare de conducere intraventriculară dreaptă (fig. 4.19, a, b).

Hipertrofia ventriculară stîngă. În suprasolicitarea ventriculului stîng se produce o preponderență mare a masei acestuia și a septului stîng, vectorii de activare au aproape aceeași secvență ca la cordul normal, dar cu accentuarea vectorilor septali și ventriculari stîngi.

În derivațiile standard aspectul este variabil în funcție de poziția electrică a inimii. Cel mai des întîlnit este poziția electrică orizontală în care potențialele electrice ale ventriculului stîng se proiectează spre brațul stîng, iar cel al ventriculului drept spre picior, de unde rezultă un complex R sau qR în D_1 și aVL și complex rS în D_3 și aVF.

— axa electrică este deviată la stînga (între 0° și —60°) cu rotație antiorară qR în D_1 și rs în D_3);

— deflexiunea intrinsecoidă în V_5V_6 este întîrziată (peste 0,5 sec.);

— complexul QRS are o durată crescută, fără însă să depășească 0,12 sec. (cînd nu este asociată o tulburare de conducere intraventriculară).

Scanned with OKEN Scanner

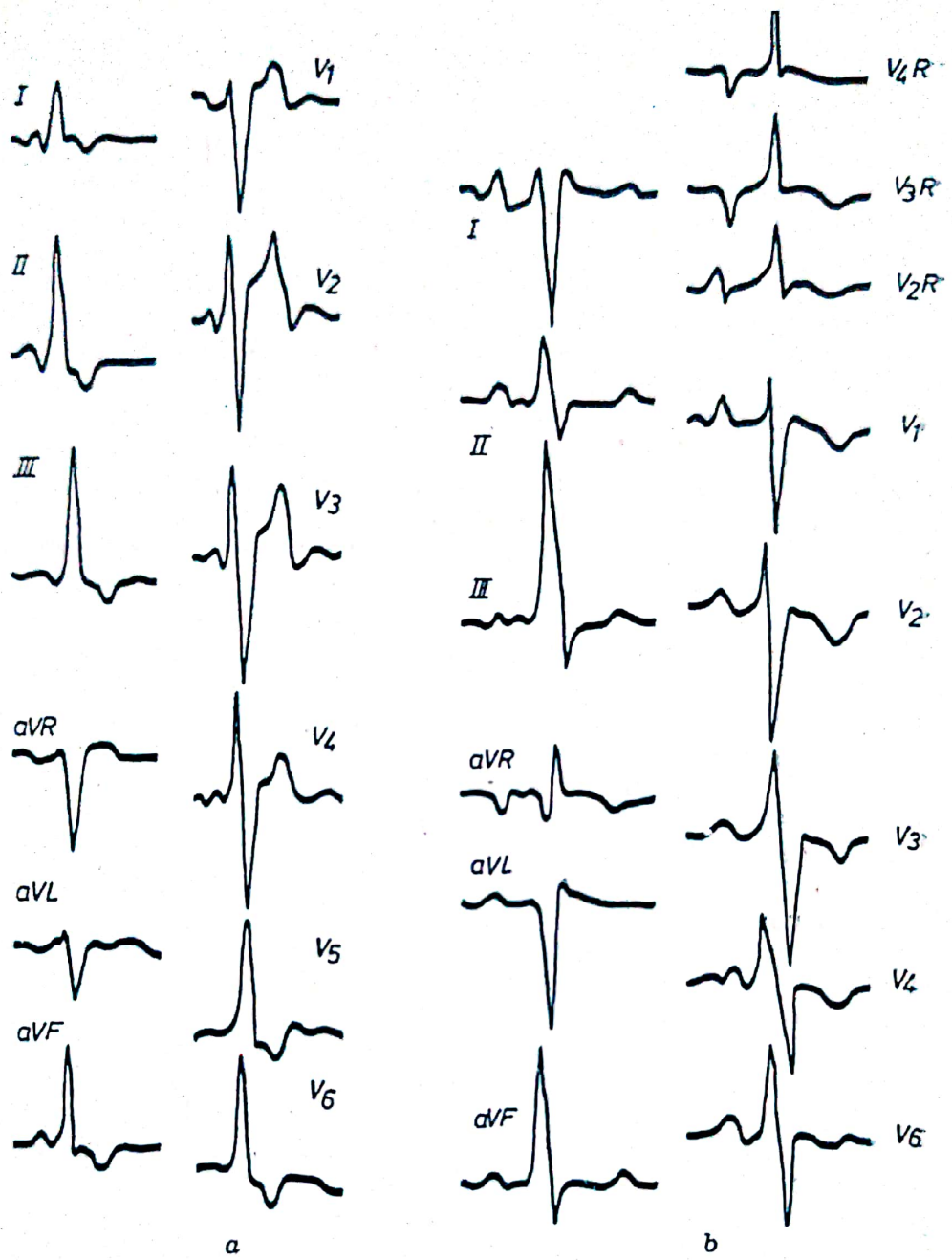


Fig. 4.19.

a — hipertrofia ventriculară stîngă ; *b* — hipertrofia ventriculară dreaptă.

În derivațiile precordiale se înregistrează de asemenea modificări semnificative. În derivațiile precordiale stîngi (V_5, V_6) unda R este de amplitudine mare (peste 25—30 mm) precedată de un q profund care nu depășește 25% din unda R și o durată de 0,04 sec. În derivațiile precordiale drepte se înregistrează complexe ventriculare cu unde S profunde (rS) ; rareori se întîlnește un complex QS sau r-uri care descresc în amplitudine începînd de la V_1 la V_4.

— Zona de tranziție care în mod obișnuit are aspectul de RS în V_3-V_4 se modifică, trecerea făcîndu-se brusc de la aspectul de rS la Rs, deplasîndu-se spre dreapta (V_2).

Scanned with OKEN Scanner

— Indicele Sokolov-Lyon (suma aritmetică a amplitudinii undei R în V_5 și S din V_2) este crescut în hipertrofia ventriculară stîngă (normal pînă la 35 mm).

— Modificările secundare de fază terminală sînt diferite în supraîncărcarea sistolică față de cea diastolică. În prima situație are loc denivelarea segmentului ST cu unde T asimetrice, opuse complexului QRS. Axele QRS și T sînt discordante, una diferind de cealaltă cu mai mult de 60°. Modificările fazei terminale din V_5, V_6 sînt opuse ca sens față de cele din V_1V_2, adică în derivațiile precordiale drepte se înregistrează o supradenivelare a segmentului ST și a punctului J (punctul de joncțiune dintre QRS și ST), concomitent cu o undă T amplă, iar în precordialele stîngi segmentul ST și punctul J se află la linia izoelectrică, iar unda T este negativă. În hipertrofia ventriculară stîngă prin supraîncărcare diastolică unde T este pozitivă, ascuțită și segmentul ST se află la linia izoelectrică sau este ușor subdenivelat (fig. 4.20).

Hipertrofia ventriculară dreaptă. Creșterea masei musculare a ventriculului drept și deci modificarea raportului ponderal dintre cei doi ventriculi, precum și rotația orară accentuată a inimii care rezultă, modifică caracteristicile electrocardiogramei normale ; forțele electrice derivează spre dreapta.

În derivațiile bipolare axa electrică este orientată la dreapta în mod constant (depășește + 110°), fiind cel mai caracteristic semn de HVD ; se înscriu complexe de tip rS în D_1 și qR în D_3. Durata complexului QRS nu depășește limitele normale (dacă nu coexistă o tulburare majoră de conducere), deoarece întîrzierea activării ventriculului drept hipertrofiat se suprapune peste activarea fiziologică mai tardivă a ventriculului stîng normal.

În derivațiile precordiale drepte unda principală R este de amplitudine mare în timp ce unda S este mică sau absentă ; rezultă complexe de tipul Rs, raportul R/S fiind supraunitar.

Deflexiunea intrinsecoidă are o durată care depășește 0,03 sec., dar nu mai mult de 0,05 sec. (dacă nu se asociază cu un bloc de ramură dreaptă). Zona de tranziție se deplasează spre V_5, V_6. În derivațiile precordiale stîngi (V_5, V_6) se înregistrează complexe de tip rS sau RS ; raportul RS este subunitar (normal R/S = 8/1, în precordialele stîngi = 6/1).

Modificările fazei de repolarizare constau în denivelarea segmentului ST în același sens cu inversarea undei T, dar în sens opus față de complexul QRS ; axa T este opusă axei QRS fiind orientată la stînga (fig. 4.21).

Supraîncărcarea de volum cu dilatarea ventriculului drept se exprimă pe electrocardiogramă printr-un bloc de ramură dreaptă (major sau minor), cu ușoară subdenivelare a segmentului ST și o undă T pozitivă sau difazică (+ —) în derivațiile precordiale stîngi. Aspectele de hipertrofie ventriculară dreaptă se întîlnesc în stenoza mitrală, cordul pulmonar cronic, cardiopatii congenitale (stenoză pulmonară, comunicare interatrială, sindrom Eisenmenger, tetrada Fallot etc).

Hipertrofiile biventriculare combină aspectele de hipertrofie ventriculară stîngă și dreaptă datorită afectării simultane a ambilor ventriculi ; se întîlnesc în stenoza mitrală cu hipertensiune pulmonară, cordul pulmonar cronic cu hipertensiunea arterială sistemică, defect septal ventricular și persistență de canal arterial. Diagnosticul electrocardiografic

Scanned with OKEN Scanner

este dificil, traseul putînd fi normal sau aproape normal datorită unui echilibru al forțelor electrice ale celor doi ventriculi hipertrofiați (fenomenul opoziției electrice sau al neutralizării potențialului) ; sînt de reținut următoarele modificări :

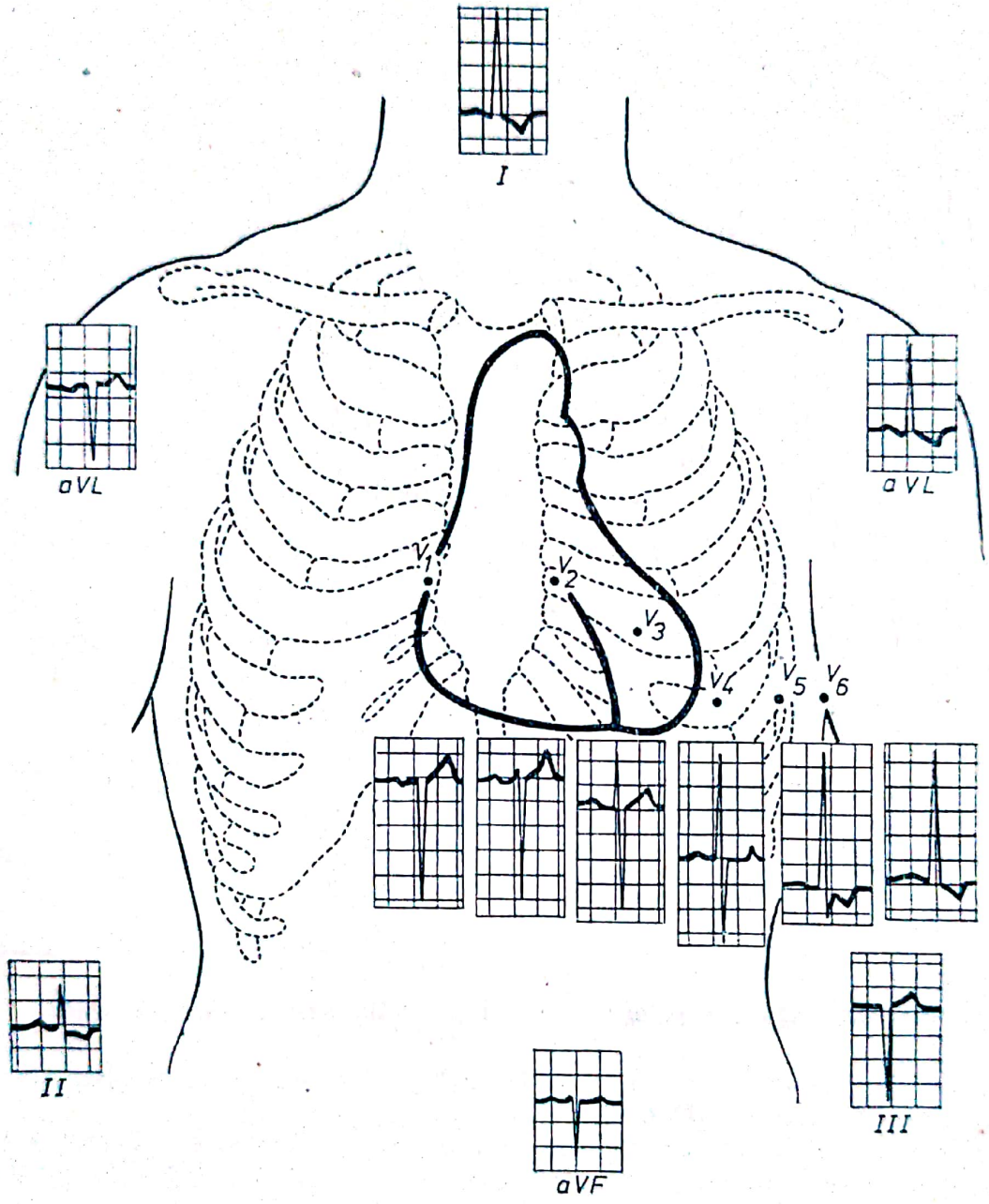


Fig. 4.20. Electrocardiogramă în hipertrofia ventriculară stîngă.

Devierea axului QRS la dreapta, rotație orară, aspect de hipertrofie ventriculară stîngă în V_5, V_6 și de hipertrofie ventriculară dreaptă în V_1, V_2 ; axă electrică intermediară, deseori coexistă cu semne de supraîncărcare ventriculară (complex QRS de amplitudine mare, ST-T denivelate secundar) ; întîrzierea deflexiunii intrinsecoide la ambii ventriculi cu modificări de repolarizare ventriculară ; rotație orară cu aspect

Scanned with OKEN Scanner

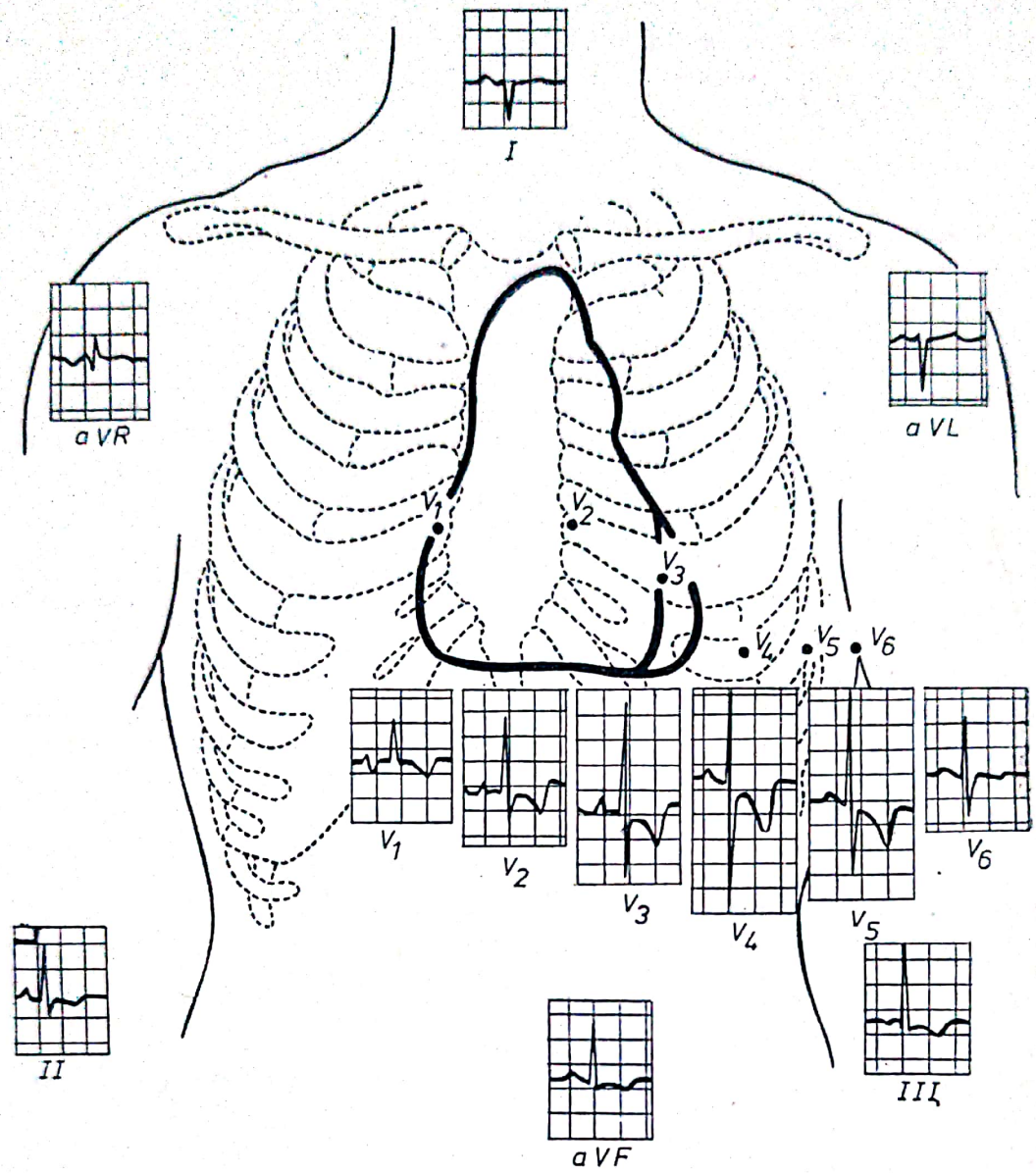


Fig. 4.21. **Electrocardiogramă în hipertrofia ventriculară dreaptă.**

Rs în V_1V_5 şi modificări de HVS în V_5V_6 ; devierea axului electric spre stînga şi modificări de HVD în V_1V_2.

Factorii *extracardiaci* generează modificări electrocardiografice prin distribuţia potenţialului în cîmpul electric, situaţii întîlnite în emfizem pulmonar, pleurezii, pneumopatii, obezitate etc.

2. **Blocurile de ramură.** Diagnosticul de blocuri de ramură aparţine electrocardiografiei. După intensitatea alterărilor electrocardiografice, blocul de ramură poate fi major sau minor. Tulburarea poate fi dreaptă, stîngă, bilaterală, alternantă, permanentă, tranzitorie sau intermitentă.

Blocul major de ramură. Unda de depolarizare nu mai este condusă prin una din ramurile fasciculului His, care este blocată şi în consecinţă cei doi ventriculi se vor activa asincron. Întîi se va activa ventriculul a cărui ramură conduce impulsurile normal şi apoi activarea se va

transmite lent, pe un front neregulat, sinuos spre ventriculul cu ramura blocată. Unda de excitație ajunsă la rețeaua specifică a acestui ventricul va produce depolarizarea cu întîrziere față de omologul său, iar componentele sale se activează în altă ordine decît în condițiile unei ramuri intacte.

Din punct de vedere electrocardiografic se constată :

— prezența undei P asociată cu intervalul PQ mai mare de 0,12 sec. (aceasta permite diagnosticul diferențial cu sindromul Wolff-Parkinson-Whitte, extrasistolele ventriculare sau ritmul idioventricular cu care ar putea fi ușor confundat din cauza morfologiei complexului QRS) ;

— alungirea duratei complexului QRS una din caracteristicile esențiale — datorită întîrzierii undei de excitație la nivelul ventriculului corespunzător ramurei blocate și asincronismului de activare ventriculară ;

— alterarea morfologiei complexului QRS, care prezintă dințări, inciziuni, porțiuni de traseu îngroșat și neregulat, corespunzător schimbării sensului și vitezei normale a unora din vectorii ventriculari ;

— întîrzierea marcată (peste 0,08 sec.) a deflexiunii intrinsecoide în derivațiile precordiale din dreptul ventriculului cu ramură blocată ;

— modificări secundare ale fazei de repolarizare în care segmentul ST și unda T sînt de același sens, dar opuse complexului QRS ; axa T-ului este discordantă față de QRS.

Spre deosebire de blocurile majore, numite și complete, blocurile incomplete sau minore sînt rezultatul întreruperii parțiale a uneia din ramuri ; durata complexului QRS este între 0,10—0,12 sec., iar întîrzierea deflexiunii intrinsecoide este mai mică de 0,08 sec. Diagnosticul

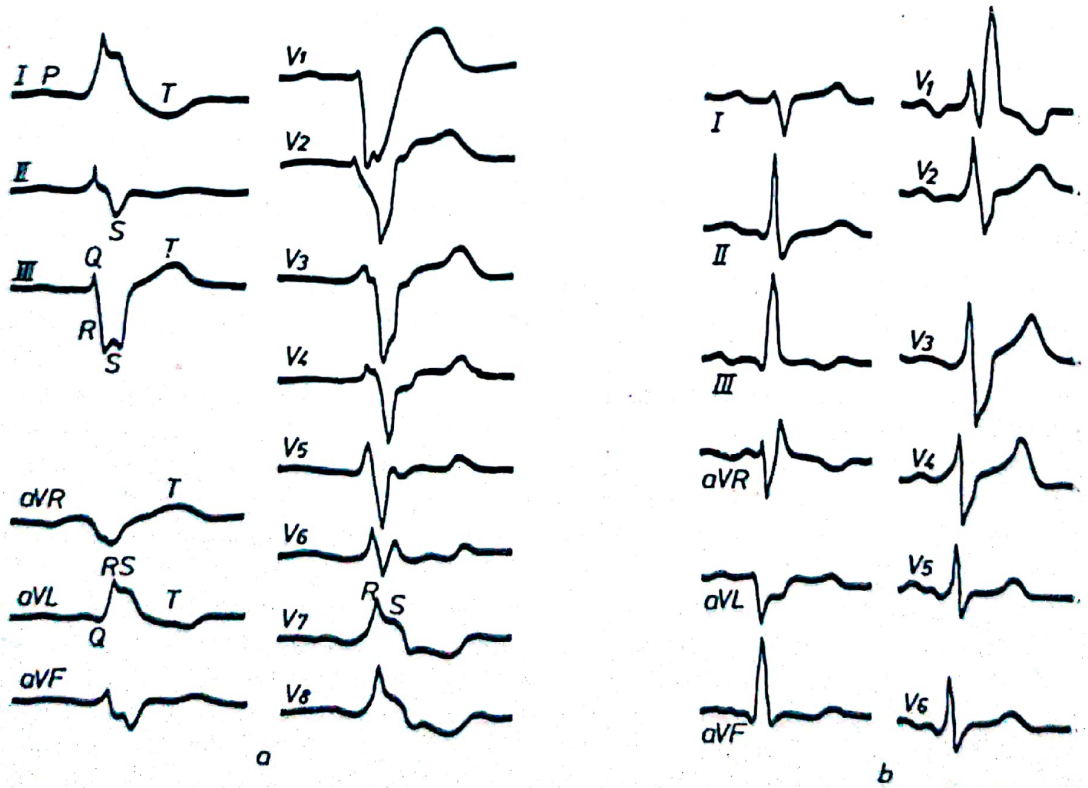


Fig. 4.22. Electrocardiogramă în blocurile de ramură :
a — bloc de ramură stg. ; *b* — bloc de ramură dr.

Scanned with OKEN Scanner

EKG a ramurii blocate a fasciculului His se bazează pe o serie de criterii bine definite.

a) *Blocul major de ramură stîngă* este consecința întreruperii anatomice sau funcționale a ramurii stîngi a fasciculului His, cu o serie de consecințe :

— cînd unda de activare pătrunde din nodul Tawara în sistemul specific intraventricular, ramura stîngă fiind blocată, traversează ramura dreaptă și activează septul mergînd de la dreapta la stînga. Impulsul se propagă rapid spre ventriculul drept, ajungînd la rețeaua Purkinje și activează prin căi specifice normale peretele ventricular drept de la endocard spre epicard. Unda de activare invadează apoi septul de la dreapta la stînga, urmînd lent drumul său sinuos și activînd prin căi nespecifice ventriculul stîng. Această activare tardivă și lentă se traduce prin unde R trenante în derivațiile care privesc spre fața ventriculului stîng (V_5, V_6) și, dacă inima este în poziție normală, în D_1, aVL.

Electrocardiografic se constată :

— în derivațiile standard : complexe QRS lărgite ce depășesc 0,13 sec. deformate, croșetate, îngroșate, pozitive în D_1, V_5, V_6, monofazice (fără Q sau S). În aceste derivații imaginea este deseori discordantă ca sens în D_1 față de D_3 ; în D_1 și aVL apare o undă R crestată ;

— în conducerile precordiale drepte se înscrie un complex rS cu crestături pe ramurile sau vîrful undei S și excepțional un complex Q-S, sau unde r care descresc în amplitudine de la V_1 la V_3 ; în cele stîngi se înscrie o undă R lărgită cu vîrf crestat sau rsR′ ;

— deflexiunea intrinsecoidă este întîrziată în derivațiile precordiale stîngi (V_5) depășind uneori 0,08 sec. ;

— axa QRS este deviată spre stînga în timp ce axa T este deviată spre dreapta ;

— modificările fazei terminale sînt secundare : în derivațiile precordiale stîngi se înscrie punctul J decalat inferior, segmentul ST convex superior și T negativ asimetric, iar în conducerile drepte punctul J este decalat superior, segmentul ST supradenivelat, cu concavitatea superioară și T pozitiv asimetric.

Blocul de ramură stîngă se întîlnește în cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, afecțiuni ale valvulei aortei, în miocardiopatii etc.

Blocul major de ramură dreaptă — spre deosebire de blocul de ramură stîngă în care se produce o orientare globală a tuturor vectorilor QRS spre stînga, în blocurile drepte, particularitatea esențială este că vectorii porțiunii inițiale și mijlocii (Q, R) au o orientare și durată normală, pe cînd vectorii porțiunii terminale (S) au o orientare anormală, spre dreapta (fig. 4.24).

Inițial se produce activarea septală care începe ca și în mod normal la nivelul septului stîng ; de aici impulsul se propagă cu întîrziere spre septul drept pe căi nespecifice. Dispariția forțelor relativ mici care corespund activării septului drept nu produce modificări în morfologia părții inițiale a complexului QRS. Ventriculul drept se activează cu întîrziere pe căi nediferențiate și vectorul rezultat are o direcție de la stînga la dreapta, în consecință se înregistrează în conducerile precordiale drepte o undă R crescută, largă și în cele stîngi o undă S adîncă.

Scanned with OKEN Scanner

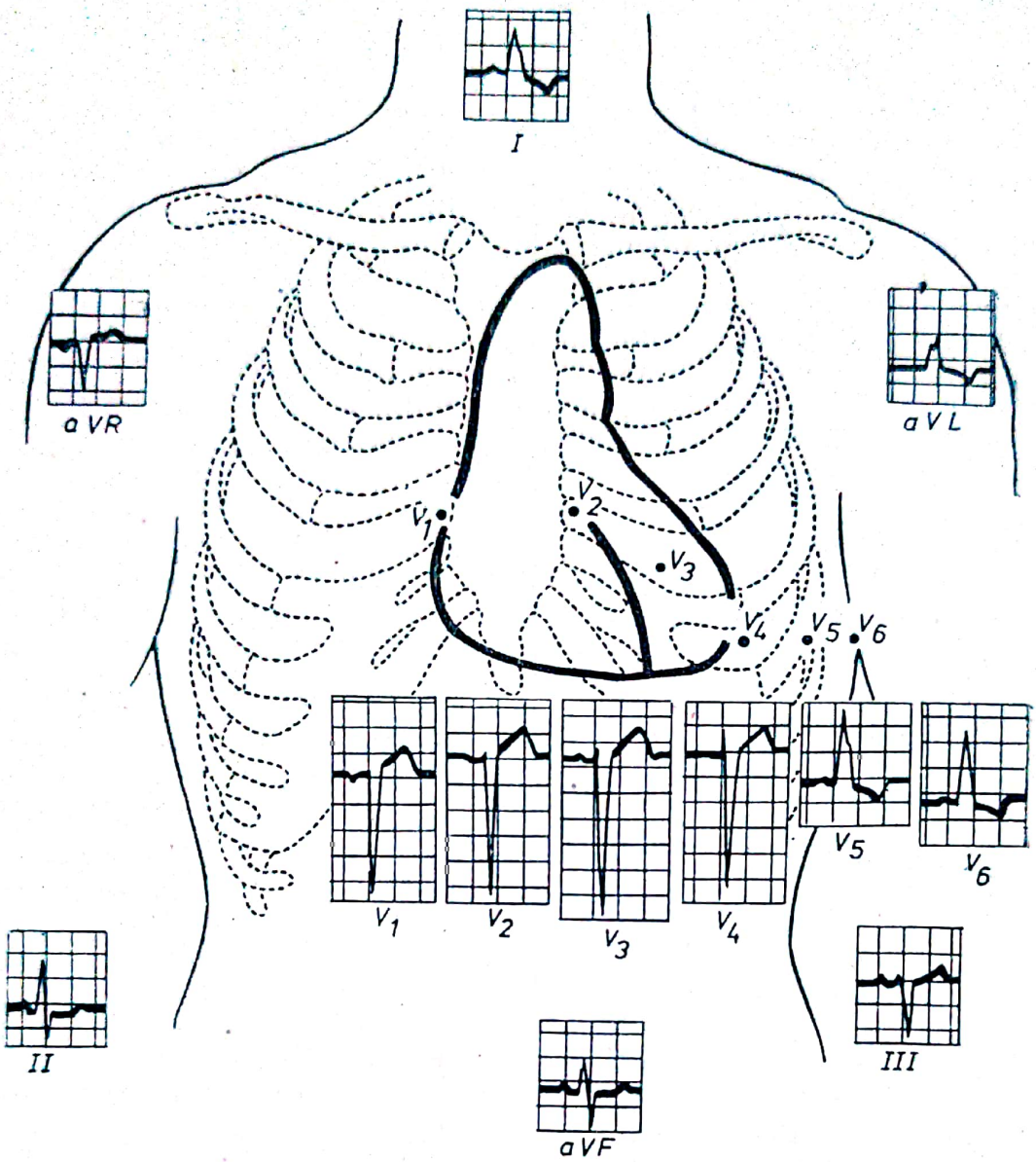


Fig. 4.23. Bloc major de ramură stîngă.

— Derivațiile precordiale drepte — care conferă caracteristicile electrocardiografice prezintă complexe QRS cu o durată crescută, depășind 0,12 sec. și imagini rsR′ și RsR′ sau o undă R crestată evidente în V_1, unde are loc și întîrzierea deflexiunii intrinsecoide peste 0,06 sec.

— În conducerile precordiale stîngi se înregistrează un complex QRS sau qrS cu unda S largă, împăstată.

— În derivațiile membrelor se înscriu complexe QRS crestate în D_I și aVL cu undă S largă, iar în aVR aspect RsR′ și rSR′.

— Axa QRS este deviată la dreapta.

— Modificările fazei terminale sînt de tip secundar ; unda T este în opoziție cu partea a II-a, îngroșată, a complexului QRS și nu față de întreg complexul. T este pozitiv dar amplu în D_I, V_5 și adînc negativ în V_1.

Scanned with OKEN Scanner

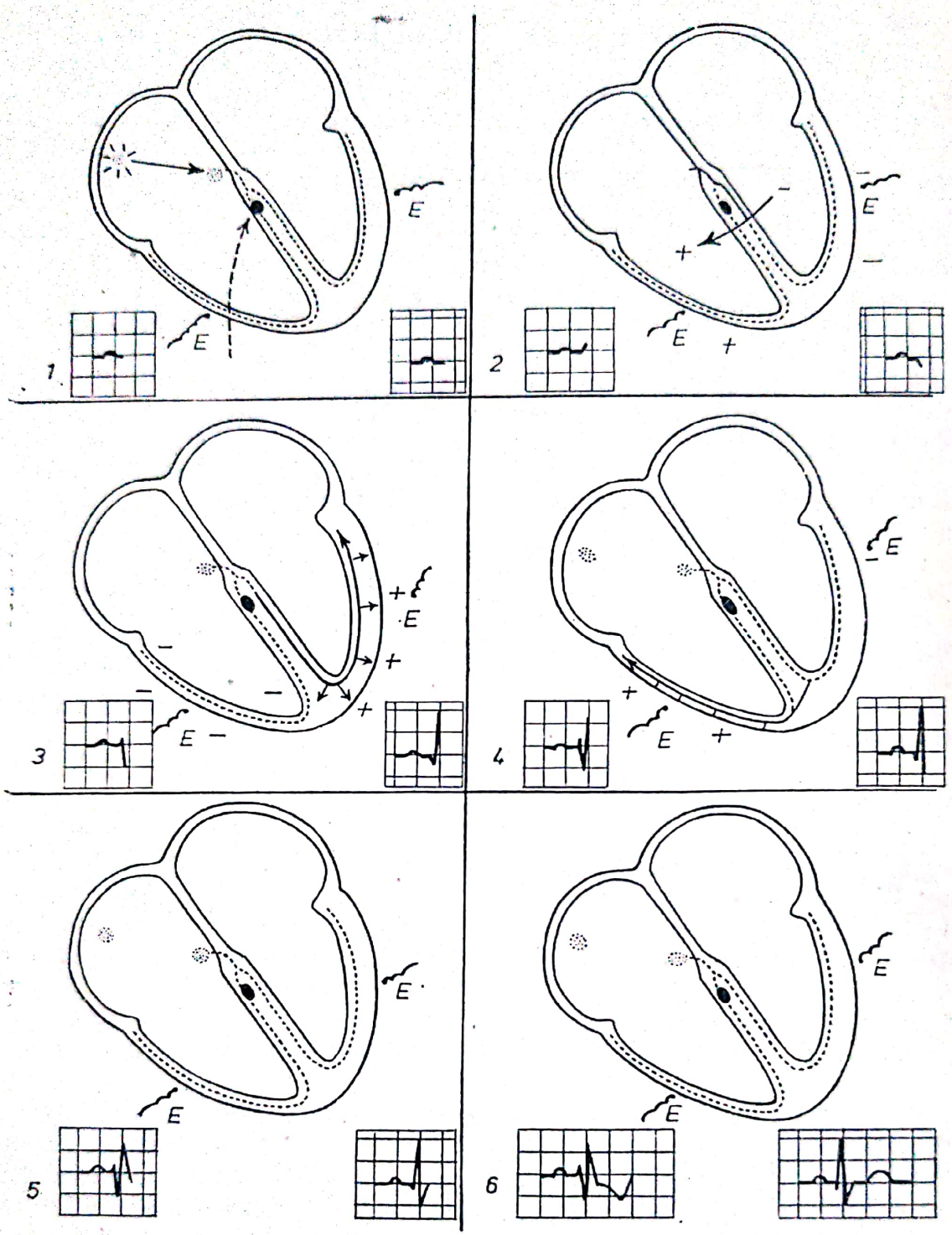


Fig. 4.24. Activitatea ventriculară în blocul de ramură dreaptă.

Blocul de ramură dreaptă major (denumit „comun sau rar") se înregistrează la bolnavii cu cardiopatii congenitale cianogene, în cardita reumatică, miocardita acută infecțioasă etc.

O variantă mai frecventă a blocului drept o reprezintă blocul de tip Wilson în care se menține preponderența fiziologică a ventriculului stîng, înscriindu-se un complex QRS sau R amplu în D_1 și aVL și complexul rSr′ sau Qr în D_3; unde S lărgite și crestate în D_1, aVL și V_6,

Scanned with OKEN Scanner

imagini rsR′ sau RsR′ în V_1, V_2, iar segmentul ST și undele T sînt modificate numai în precordialele drepte.

Blocurile bilaterale de ramură sînt foarte rare. Forma complexului ventricular este determinată de ramura cel mai mult lezată. Deflexiunea intrinsecoidă este tardivă în V_1 și V_6. Derivațiile standard și precordiale stingi prezintă aspect de bloc de ramură stîngă și imagine de bloc de ramură dreaptă în precordialele drepte. Se întîlnește în cardiopatii ischemice, valvulopatii aortice sau mitrale, miocardiopatii, cardiopatii congenitale etc.

Blocurile minore de ramură. Tulburări minore de conducere intraventriculară stîngă se observă în hipertrofia ventriculară stîngă determinată de hipertensiunea arterială sistemică, valvulopatii aortice, cardiopatii ischemice etc. Electrocardiografic are loc întîrzierea deflexiunii intrinsecoide în conducerile precordiale stîngi, unde R croșetate, îngroșate în derivațiile stîngi și S-uri mari în cele drepte ; durata QRS este normală, apar modificări discrete de fază terminală.

Tulburări minore de conducere pe ramură dreaptă se întîlnesc frecvent la adolescenți și copii cu aparat cardiovascular normal ; în condiții patologice aceste tulburări însoțesc frecvent cardiopatia ischemică, hipertrofia și dilatarea ventriculară, cordul pulmonar (acut și cronic), pericardita.

Electrocardiografic se înregistrează rSr′ sau o undă R crescută în derivațiile precordiale drepte, deflexiunea intrinsecoidă întîrziată peste 0,03 sec. în V_1 și extreme drepte, unda r largă, terminală în aVR, S larg în V_5, V_6, modificări discrete de fază terminală.

Hemiblocurile stîngi. Ramura stîngă a fasciculului His, după ce trece prin septul interventricular, se împarte în două ramuri, una anterioară și alta posterioară. Blocarea acestor ramuri produce aspect electrocardiografic de hemibloc.

a) Hemiblocul anterior stîng se caracterizează electrocardiografic prin devierea axială stîngă la peste —30° și unde q în D_1 și aVL ; este relativ frecvent, se întîlnește și asociat cu blocul major de ramură dreaptă tip Wilson (bloc bifascicular).

b) Hemiblocul posterior stîng se caracterizează prin axa QRS la peste +100° și unde q în D_2, D_3, aVF ; este rar (1 : 18000 electrocardiograme) și trebuie diferențiat de aspectul electrocardiografic al cordului verticalizat („în picătură").

3. **Sindromul Wolff-Parkinson-White (W.P.W.)** este o entitate pur electrocardiografică, tranzitorie sau permanentă, la baza căreia este o depolarizare precoce a unei zone, mai mult sau mai puțin întinse, a musculaturii ventriculare, pe altă cale decît cea normală.

Ritmul este sinusal cu unde P normale, intervalul PR scurtat sub 0,12 sec. ; segmentul PR este foarte mic sau dispărut, încît complexul QRS începe chiar de pe ramura descendentă a undei P.

Depolarizarea pe cale patologică schimbă prima parte a complexului QRS în timp ce depolarizarea restului musculaturii ventriculare, care se face pe cale fiziologică, menține normală partea terminală a complexului ; de aceea, aceasta începe cu o undă oblică lentă, îngroșată, neregulată, denumită unda delta, care împreună cu linia zero și verticala formează un triunghi ce corespunde activării precoce a unei zone

Scanned with OKEN Scanner

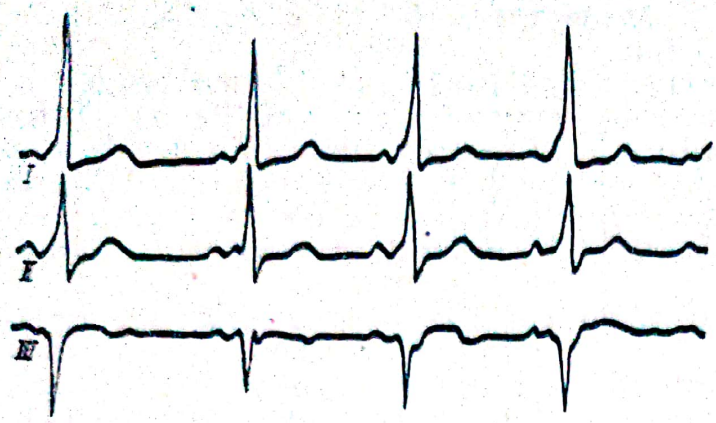


Fig. 4.25. Sindrom Wolff-Parkinson-White.

ventriculare, restul complexului QRS este format dintr-o linie subțire (fig. 4.25). Dacă deflexiunea principală este pozitivă, unda delta se află pe ramura ascendentă, iar dacă deflexiunea principală este îndreptată în jos, îngroșarea este situată pe brațul descendent. Durata complexului QRS este prelungită peste 0,10 sec. deoarece complexul începe mai devreme. Complexul terminal ST și unda T prezintă modificări secundare : segmentul ST este denivelat și T inversat în direcție opusă undei delta.

Depolarizarea precoce se poate face pe căi anatomice anormale, congenitale sau cîștigate, ori prin accelerarea funcțională a conducerii în fibrele hisiene sau ventriculare.

Explicarea patogenică a fost pusă pe seama unor fascicule de fibre anormale (fasciculul Paladino-Kent, fasciculul James, fibre Manhaim) care fac legătura directă dintre atriu și ventricul, a unei excitabilități exagerate a anumitor fibre din nodul atrioventricular, dar mai ales pe existența unei zone ventriculare supraexcitabile care se comportă ca un centru automat ce răspunde la șocul mecanic al sistolei atriale producîndu-se astfel o antesistolie.

II) Faza de repolarizare ventriculară (S T-T) poate fi modificată de numeroși factori care acționează fie asupra depolarizării, fie asupra repolarizării ventriculare.

Se disting două grupe mari de modificări ale fazei terminale : secundare și primare.

Modificările secundare apar consecutiv tulburării depolarizării ventriculare. Astfel o subdenivelare a segmentului ST (convex superior), cu inversarea undei T de aspect asimetric, apare în hipertrofia ventriculară sau blocul de ramură la care repolarizarea își inversează sensul, începînd de la endocard și propagîndu-se spre epicard.

Modificările primare sînt independente de modificările fazei inițiale fiind consecința unei întîrzieri locale a procesului de repolarizare ventriculară.

Modificările primare și secundare se pot combina ; primele sînt obișnuit tranzitorii, în timp ce cele secundare tind să fie permanente.

Cauzele care stau la baza modificărilor de repolarizare sînt deosebit de complexe : infecțioase, toxice, hormonale, dismetabolice, neurovegetative, ionice, medicamentoase și — mai ales anoxice.

Anoxia localizată sau difuză a miocardului dă naștere la tulburări în schimburile ionice ale celulelor musculare și apoi unor modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficări histochimice și histologice de grade variabile reprezentate prin „ischemie", „leziune", „necroză" termeni care sînt utilizați cu o semnificație electrofiziologică și nu morfologică.

„Ischemia" (T ascuțit, simetric, pozitiv sau negativ) poate fi situată în straturile externe ale miocardului — subepicardică — cînd vectorul de repolarizare este orientat de la endocard spre epicard : un electrod situat proximal față de zona ischemică va înregistra o imagine directă (T negativ simetric) în timp ce electrodul opus (ex. V_1 față de V_6, D_I față de aVF etc.) va înregistra o imagine indirectă de ischemie (T pozitiv, simetric).

Dacă ischemia este subendocardică în derivațiile situate în dreptul peretelui ventricular afectat, apare o undă T simetrică, pozitivă, înaltă.

În funcție de derivațiile în care apar aceste imagini se poate face localizarea ischemiei (fig. 4.26, I).

„Leziunea" corespunde unui grad mai accentuat de hipoxie tradusă electrocardiografic prin decalaje primare ale segmentului ST (fig. 4.27).

Electrozii situați în dreptul zonei de leziune, deci proximal, înregistrează o supradenivelare a segmentului ST (imagine directă de leziune), în timp ce electrozii situați distal (opuși) înscriu subdenivelarea segmentului ST (imaginea indirectă de leziune).

Decalajul punctului J și al segmentului ST este de amplitudine variabilă, proporțional cu gradul leziunii ; cînd aceasta este accentuată apare o undă monofazică ce înglobează unda T.

În raport cu localizarea în peretele ventricular se disting două tipuri principale de leziune : subepicardică și subendocardică, iar după derivațiile în care apar modificările putem preciza regiunea interesată din miocard.

Imaginea directă de leziune subepicardică este supradenivelarea segmentului ST, iar de leziune subendocardică, subdenivelarea segmentului ST.

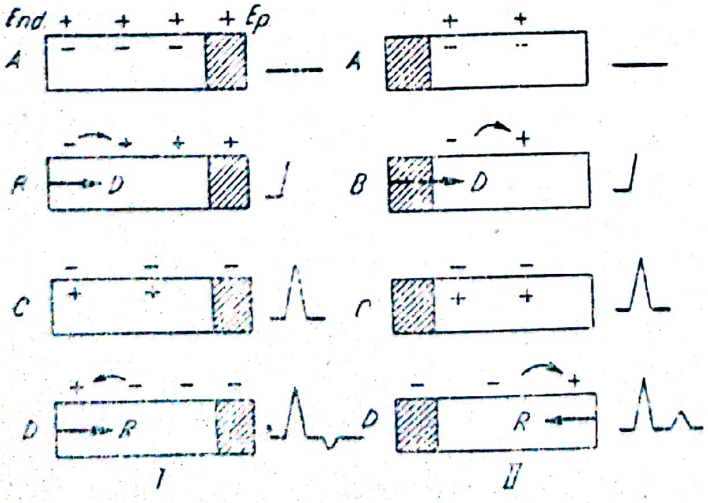


Fig. 4.26. Schemă reprezentînd explorarea omolaterală a unui proces de ischemie : *I.* — ischemie subepicardică ; *II.* — ischemie subendocardică.

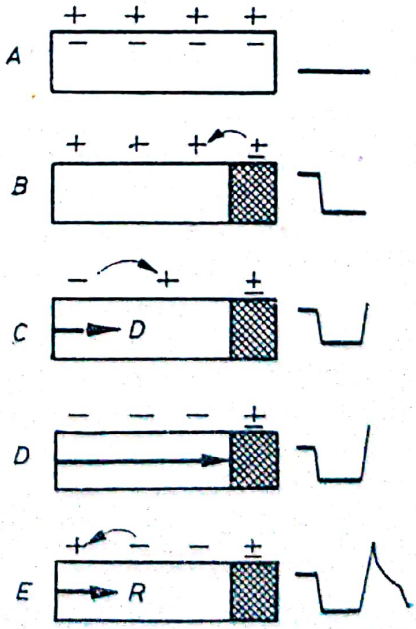


Fig. 4.27. Schemă reprezentînd procesul de leziune subepicardică.

Scanned with OKEN Scanner

Ischemia şi leziunea sînt asociate în mod discordant realizînd aspectul de ischemie-leziune subepicardică : ST supradenivelat cu T negativ simetric sau de ischemie-leziune subendocardică (ST subdenivelat şi T pozitiv, ascuţit, simetric).

Cauza cea mai frecventă a hipoxiei miocardice este insuficienţa coronariană (acută tranzitorie, acută prelungit cronică).

Alte cauze de anoxie ca : anemii severe, tahicardii mari, hemoragii, stări de şoc, intoxicaţii cu CO etc. pot produce modificări de repolarizare în anumite condiţii.

Pericarditele determină modificări de repolarizare cu aspecte de hipoxie şi ischemie subepicardică trădînd suferinţa straturilor miocardice superficiale subepicardice. Ele au un caracter difuz, concordant, lipsit de imagine în oglindă în derivaţiile opuse şi sînt de mică amplitudine.

Hipokaliemia (concentraţia K^+ sub 3,5 mEq/l) determină creşterea amplitudinii undei U (peste 1 mm) care tinde să fuzioneze cu unda T, denivelarea progresivă a segmentului ST cu mai mult de 0,5 mm şi scăderea în voltaj, turtirea sau inversarea undei T (fig. 4.28).

Hiperkaliemia (5,5—8 mEq/1) determină creşterea amplitudinii undelor T care devin simetrice, ascuţite, cu baza îngustă ; intervalul QT este scurtat. În stadiile avansate apar tulburări de conducere intraventriculară, atrioventriculară, aritmii şi chiar oprirea inimii.

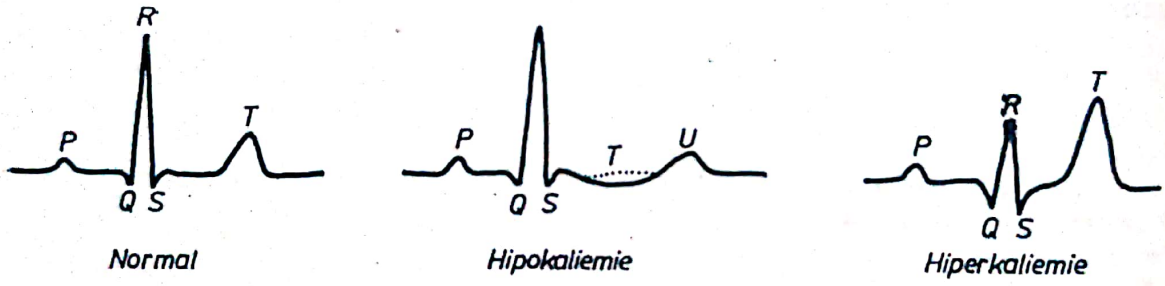


Fig. 4.28. **Electrocardiograma în hipokaliemie şi hiperkaliemie.**

Hipocalcemia se caracterizează prin creşterea intervalului Q-T datorită alungirii segmentului S-T, în timp ce T rămîne normal sau turtit, adeseori simetric.

Hipercalcemia determină scurtarea segmentului S-T şi a intervalului Q-T.

Unele medicamente, chiar în doze terapeutice, pot produce modificări primare de repolarizare ventriculară. Astfel digitala determină subdenivelare concavă, superior, sub formă de covată a segmentului S-T, mai evidentă în derivaţiile din dreptul ventriculului stîng, scăderea amplitudinii undei T în aceleaşi derivaţii, scurtarea intervalului Q-T, creşterea amplitudinii undei U. Semnele de supradozaj sînt bradicardie accentuată, blocul atrio-ventricular de diferite grade, ritmul nodal, extrasistole ventriculare etc.

Chinidina are ca efect subdenivelarea concavă a segmentului ST, turtirea şi alungirea sau aspectul difazic (+ —) al undei T, alungirea intervalului Q-T.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul electrocardiografic dă indicații asupra existenței infarctului miocardic, a fazei de evoluție a infarctului, a localizării lui topografice.

Din punct de vedere electrofiziologic în infarctul miocardic constituit se pot distinge trei zone concentrice : o zonă centrală de necroză, inactivă din punct de vedere electric, în jurul ei o zonă de leziune (viabilă dar parțial polarizată) și la periferie o zonă de ischemie normal depolarizată dar repolarizată cu întîrziere. Fiecare din aceste zone generează modificări electrice caracteristice, combinația lor fiind variabilă în funcție de vechimea infarctului, de sediul lui și de derivațiile care îl explorează.

Ischemia produce modificări primare ale undei T. În zona hipoxică depolarizarea se desfășoară în mod normal, iar repolarizarea tardiv, ceea ce creează o diferență de potențial între zona ischemică încă electronegativă și regiunile miocardice sănătoase, electropozitive pe care electrocardiograful o înregistrează sub aspectul undei T patologice, atît ca sens cît și ca aspect morfologic. În ischemia subepicardică, sensul repolarizării se inversează — în loc ca repolarizarea să se facă dinspre epicard spre endocard, din cauza alterărilor straturilor subepicardice, ea se desfășoară în același sens cu depolarizarea (adică dinspre endocard spre epicard) ; se înregistrează o undă T negativă. Datorită prezenței vectorilor patologici, unda T își schimbă și morfologia : devine simetrică.

În ischemia subendocardică repolarizarea se desfășoară în același sens ca și în stare normală dinspre epicard spre endocard, deci unda T va fi pozitivă. Din cauza întîrzierii repolarizării în straturile endocardice însă, unda T va fi deformată devenind simetrică, cu brațe egale. Astfel se înscriu : imagine directă de ischemie — T simetric negativ, ascuțit, cu umerii rotunjiți și indirectă — T amplu, ascuțit, simetric. O zonă de ischemie a peretelui anterior și lateral va determina semne directe în D_1, aVL, V_5-V_6 ; o zonă de ischemie a peretelui posterior va determina semne directe în D_3 și aVF.

Leziunea se traduce pe traseul electric printr-un decalaj al segmentului ST. Zona lezată nemaifiind complet depolarizată rămîne electropozitivă față de zonele de miocard indemne complet depolarizate, deci electronegative ; ia astfel naștere un „curent electric de leziune". Din punct de vedere electrofiziologic, leziunea reprezintă alterări mai intense ale fibrei miocardice, cu scăderea importantă a permeabilității celulare, a potențialului de repaus și a gradientului ionic.

În leziunea subepicardică explorată omolateral, segmentul ST este supradenivelat și fuzionat cu complexul QRS și unda T într-o singură undă — semne directe de leziune ; cînd leziunea este de intensitate mare, unda monofazică continuă vîrful undei R. În leziunea subendocardică explorată omolateral se înscrie o undă negativă, cu subdenivelarea segmentului ST și înglobarea undei T în segmentul ST — semne indirecte de leziune.

Leziunea subepicardică explorată controlateral dă o imagine asemănătoare cu leziunea subendocardică explorată omolateral ; modificările sînt mai șterse deoarece zona lezată este mai îndepărtată de electrodul

Scanned with OKEN Scanner

explorator și pentru că se interpune și o masă de țesut sănătos. Leziunea subendocardică explorată controlateral se exprimă pe electrocardiogramă sub forma unor imagini asemănătoare cu leziunea subepicardică omolateral, cu semne electrocardiografice mai șterse.

Necroza. Dacă anoxia unei regiuni a miocardului este mai prelungită, apar leziuni celulare care, electrocardiografic, dau aspect caracteristic denumit „necroză". Țesutul necrozat este lipsit de orice activitate electrică proprie, avînd rolul de a transmite ca un simplu conductor potențialele electrice ale regiunilor învecinate. Necroza provoacă alterări ale complexului QRS ; acestea depind de importanța regiunii necrozate, de situația în masa ventriculară și de raporturile speciale cu electrodul.

Semnele directe de necroză sînt reprezentate în marea majoritate a cazurilor prin unde „Q" patologice : mai largi de 0,04 secunde, de amplitudine ce depășește 1/3 din R și care nu dispar în inspirația profundă ; Undele Q patologice sînt urmate de R de voltaj scăzut sau se evidențiază sub aspectul de complexe QS. Semnificația undei Q în infarctul de miocard este interpretată fie ca : negativitate intracavitară (zona necrozată comportîndu-se ca o „fereastră electrică"), fie ca urmare a unui vector patologic orientat dinspre centrul zonei de necroză către țesutul sănătos învecinat, traducînd o tulburare a activării miocardului ventricular care deviază cîmpul electric momentan în sens opus punctului unde se efectuează înregistrarea.

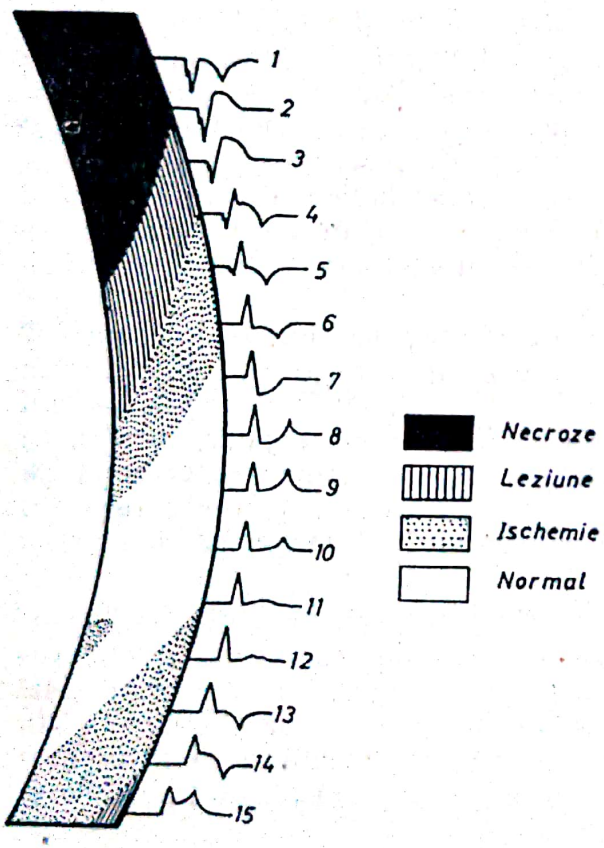


Fig. 4.29. Caracteristici morfologice ale electrocardiogramei în „necroză", „leziune", „ischemie".

1. necroză transmurală ; *2* — necroză transmurală și leziune subepicardică ; *3.* necroză subendocardică și leziune subepicardică ; *3.* necroză subendocardică, leziune și ischemie subepicardică ; *5.* necroză subendocardică și ischemie subepicardică ; *6.* leziune subendocardică și ischemie supepiardică ; *7.* leziune subendocardică ; *8.* leziune și ischemie subendocardică ; *9.* ischemie subendocardică ; *10.* normal ; *11.* ischemie subepicardică ; *12.* ischemie subepicardică și subendocardică ; *13.* ischemie subepicardică ; *14.* ischemie și leziune subepicardică ; *15.* leziune subepicardică și ischemie subendocardică.

De regulă lărgimea sau durata undei Q exprimă întinderea necrozei în suprafața straturilor subepicardice ; profunzimea sa traduce extensia necrozei în adîncimea miocardului ventricular (fig. 4.29).

O necroză transmurală cuprinde întreaga porțiune a miocardului ventricular, sau cel puțin treimea externă, manifestîndu-se prin prezența unui complex Q-S, cînd electrodul explorator se află în centrul zonei necrozate, sau a unui complex Q-r, cînd acesta se află spre periferie.

Cînd între zona de necroză și electrodul explorator se interpune o zonă de țesut miocradic normal, pe electrocardiogramă se evidențiază o undă Q patologică, urmată de o undă r de amplitudine variabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd necroza cuprinde o porțiune superficială din zona subepicardică nu apar unde Q patologice, ci unde R de voltaj scăzut.

Cînd necroza este intramurală nu apar unde Q patologice.

Necroza care cuprinde zona subendocardică pînă la limita miocardului electric (cele 2/3 externe ale miocardului ventricular) nu se evidențiază pe electrocardiogramă prin semne de necroză.

Semnele indirecte de necroză se recunosc prin creșterea în voltaj a undelor R pe peretele opus, datorită predominantei vectorilor ventriculului nelezat.

Pe lîngă modificările complexului QRS, în infarct apar și modificări de fază terminală caracteristice de tip ischemo-lezional.

Pentru unificarea criteriilor de depistare a bolilor cardiovasculare în masă O.M.S. a adoptat codul Minnesota privind criteriile de diferențiere a undei Q patologice și a celor de fază terminală.

Evoluția electrică a infarctului de miocard. Infarctul de miocard reprezintă un proces evolutiv, în care întinderea zonelor de necroză, leziune și ischemice variază, iar proporția lor se schimbă; ele apar și dispar într-o anumită ordine (fig. 4.30). În primele 2—3 ore apar modificări ischemice inițiale care se traduc prin unde T simetrice, ascuțite în derivațiile care privesc direct peretele infarctizat. Se constată scurtarea intervalului QT și discretă subdenivelare a segmentului S-T; acest stadiu este foarte rar observat în clinică.

Între 3—24 ore (stadiul acut) predomină semnele de leziune care sînt cele mai labile, fugace. Leziunea pe electrocardiogramă constă în denivelarea accentuată a segmentelor S-T care înglobează undele T realizînd unde monofazice (unda „en-dom") în care punctul J este mult supradenivelat și segmentul S-T fuzionează cu unda T înscriindu-se deasupra liniei izoelectrice cu un aspect convex.

După 24 ore se constată supradenivelarea segmentului ST, convex superior și detașarea undei T tardive care devine negativă, simetrică; ansamblul ST-T descrie aspectul numit „unda coronariană Pardee". În acest stadiu se conturează și

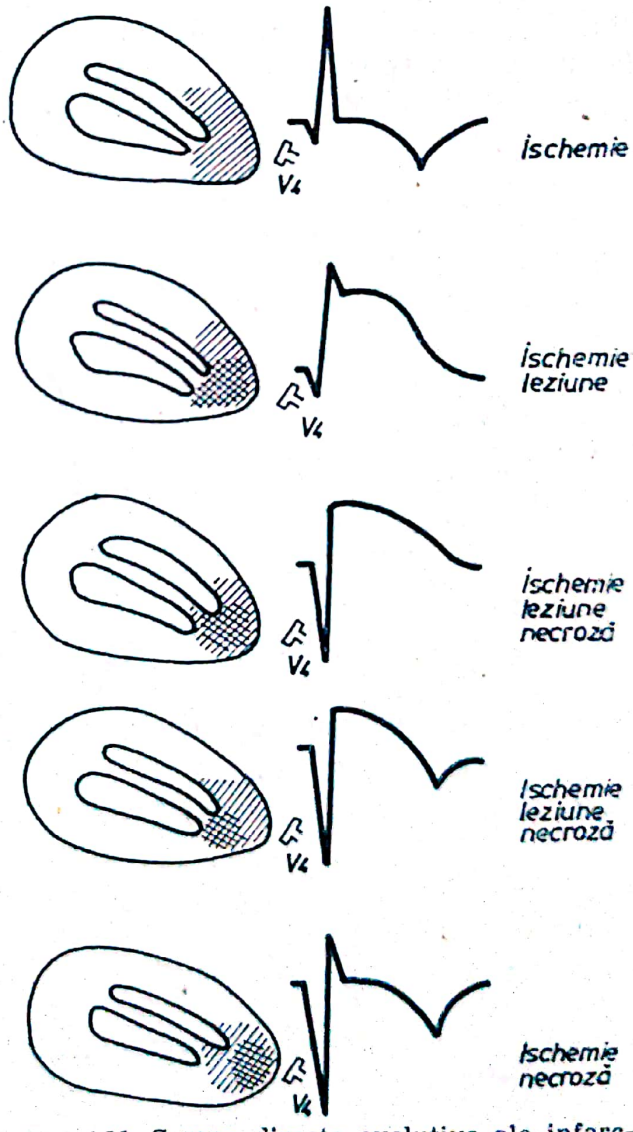


Fig. 4.30. Semne directe evolutive ale infarctului miocardic.

Scanned with OKEN Scanner

unda Q patologică. În zilele următoare ST coboară treptat spre linia de zero potențial, iar T negativ devine mai amplu, mai adînc. Din a doua săptămînă coexistă unda Q cu unda T negativă anormal de mare „T coronarian", iar ST devine izoelectric. După 2—3 săptămîni unda T negativă începe să se micșoreze. După cîteva săptămîni sau luni în stadiul de cicatrizare persistă unda Q anormală și un T de mică amplitudine, ușor negativ, difazic sau pozitiv, hipovoltat. Unda Q care apare în primele ore persistă toată viața.

Cînd electrodul explorator este situat în partea opusă zonei de infarct, adică distal, fazele evolutive ale infarctului fiind aceleași se obțin imagini indirecte „în oglindă" : în locul undei Q apare unda R de amplitudine mare, ST este subdenivelat, iar unda T simetrică, pozitivă.

Topografia infarctului de miocard. Infarctul miocardic se localizează pe pereții ventriculului stîng și excepțional pe cel al ventriculului drept și atrial.

Se descriu patru localizări principale ale infarctului ventricular stîng, și anume : infarct al peretelui anterior, al peretelui postero-inferior, al peretelui lateral și al septului interventricular, fiecare din aceste localizări avînd mai multe variante (fig. 4.31, 4.32, 4.33).

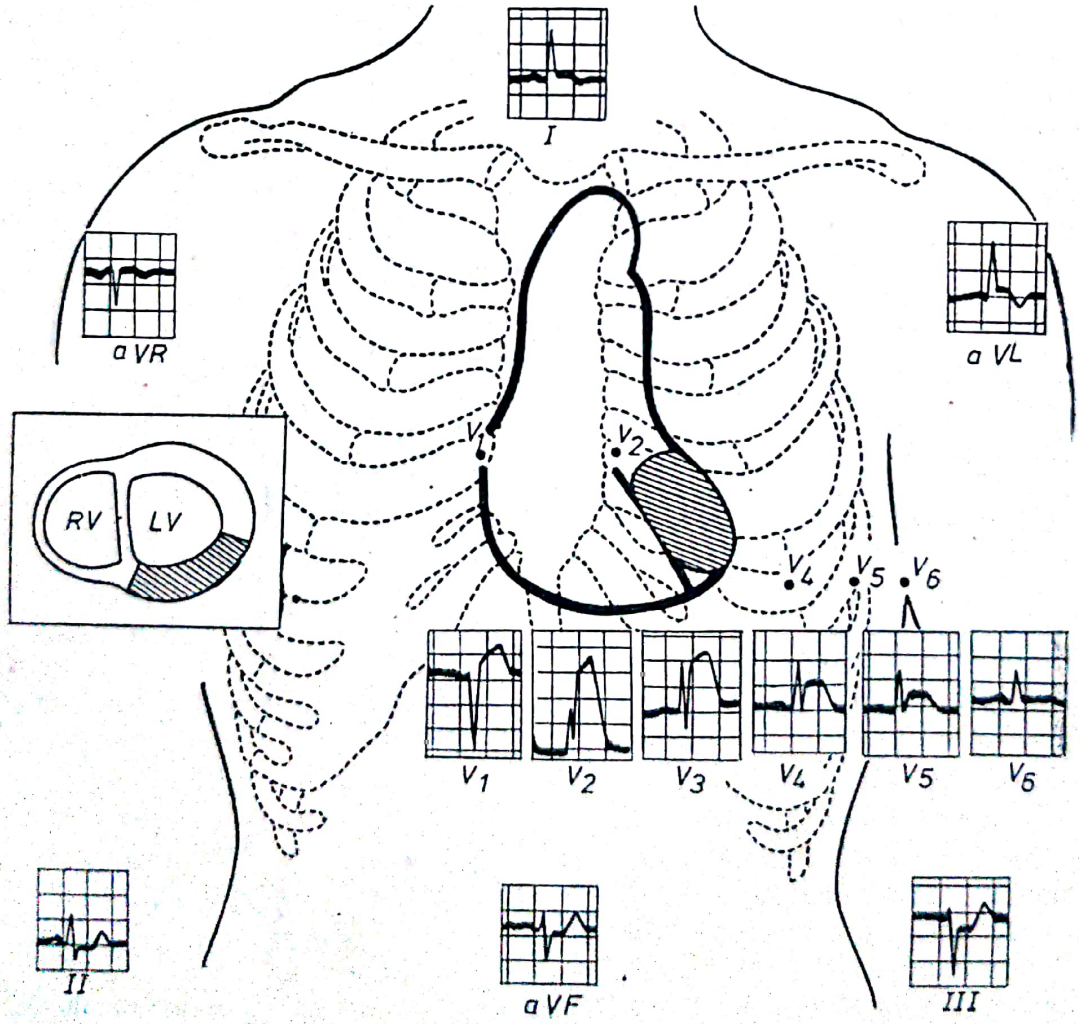


Fig. 4.31. Infarct miocardic anterior recent.

Scanned with OKEN Scanner

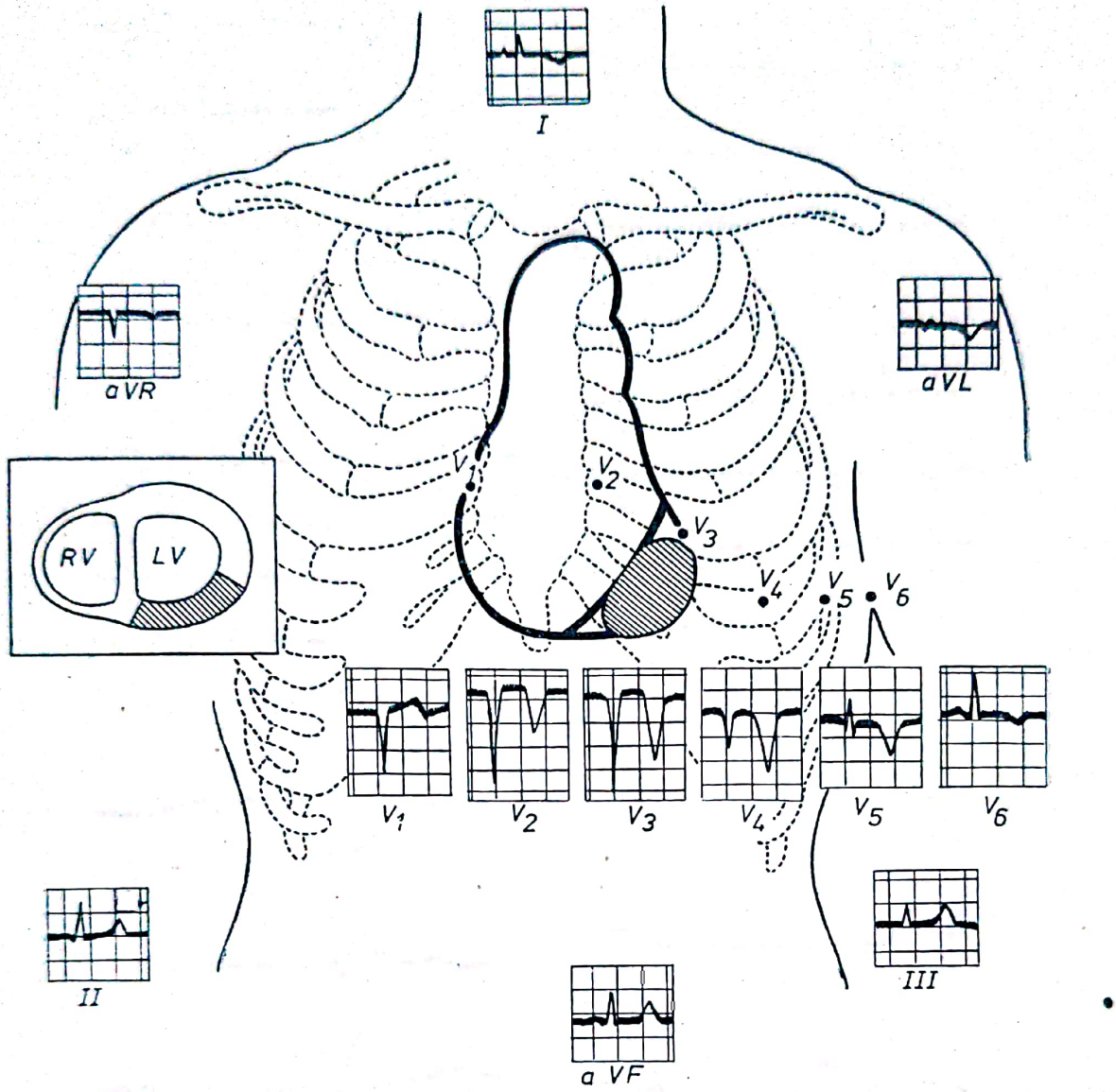


Fig. 4.32. Infarct miocardic anterior tardiv.

Diagnosticul topografic se stabileşte în funcţie de semnele directe.

Infarctele anterioare, care se datoresc ocluziei arterei interventriculare anterioare, se caracterizează prin imagini directe în D_1, D_2, aVL, V_2-V_6.

Infarctele antero-laterale prezintă semne directe în D_1, aVL, V_5, V_6.

Infarctul antero-septal (supraapical) se caracterizează prin semne electrocardiografice în V_2-V_4 unde se observă undă Q-S asociată cu semne ischemo-lezionale.

Infarctul apical, o localizare rară, se caracterizează prin imagine directă în D_1, D_2, D_3, aVL şi V_4.

Infarctele laterale (datorite ocluziei în teritoriul arterei coronare circumflexe stîngi) prezintă semne directe în D_1, D_2, aVL.

Scanned with OKEN Scanner

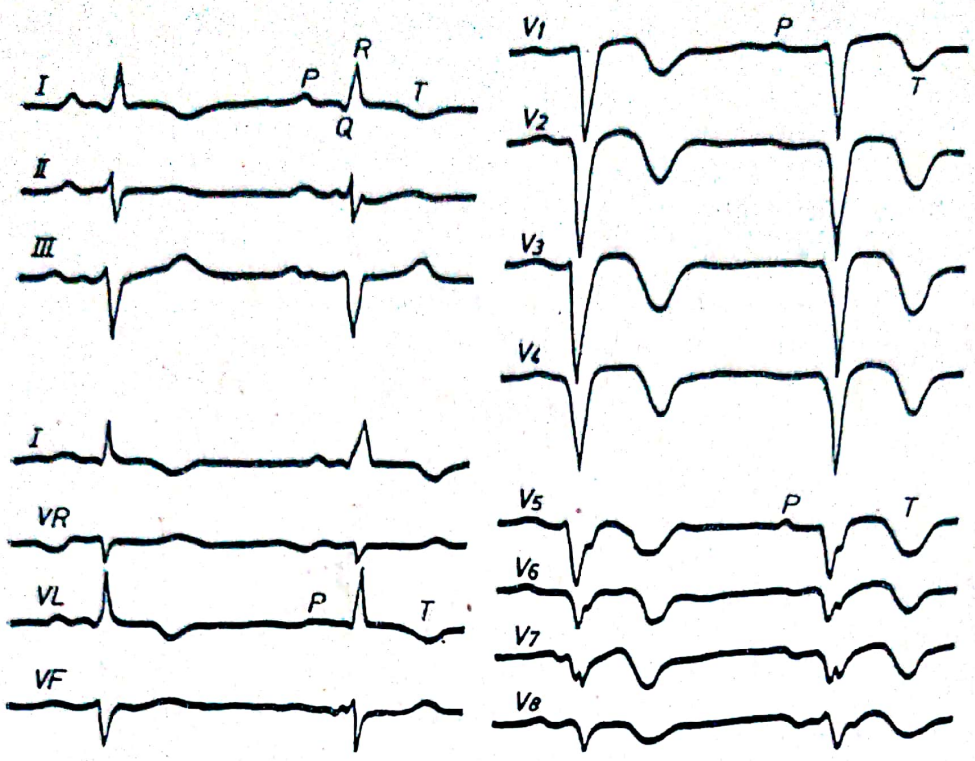


Fig. 4.33. Infarct miocardic antero-septal.

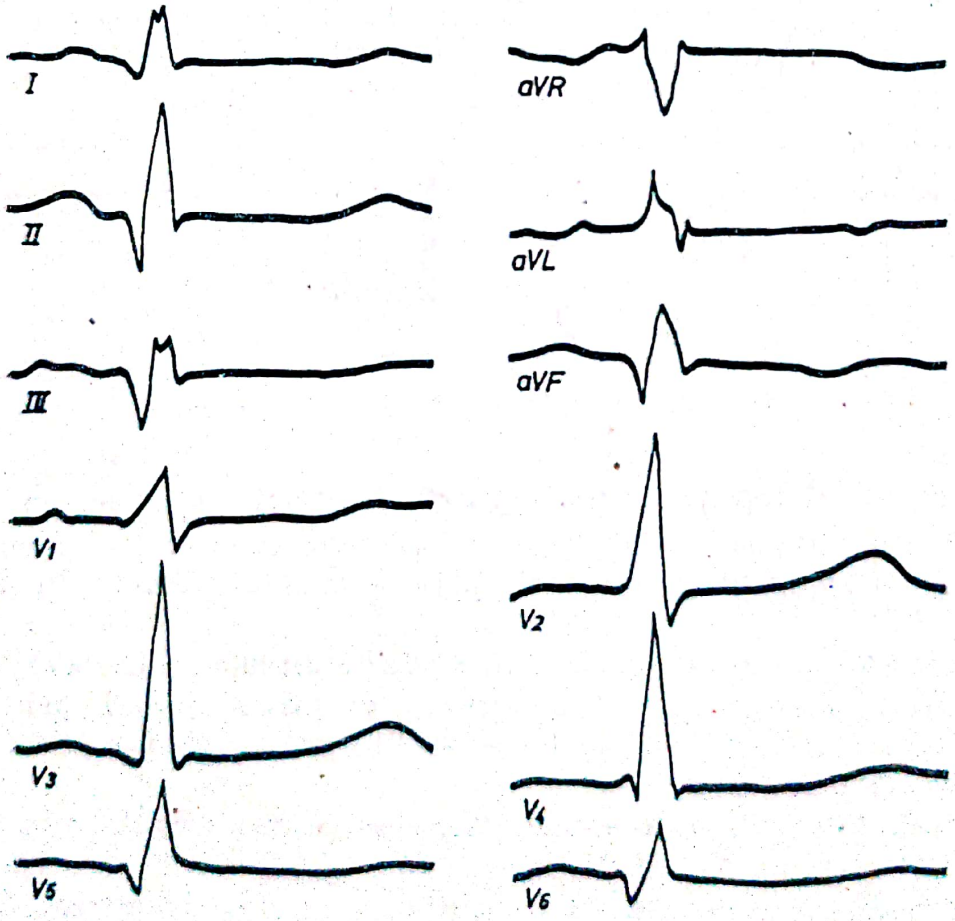


Fig. 4.34. Infarct miocardic postero-inferior.

Scanned with OKEN Scanner

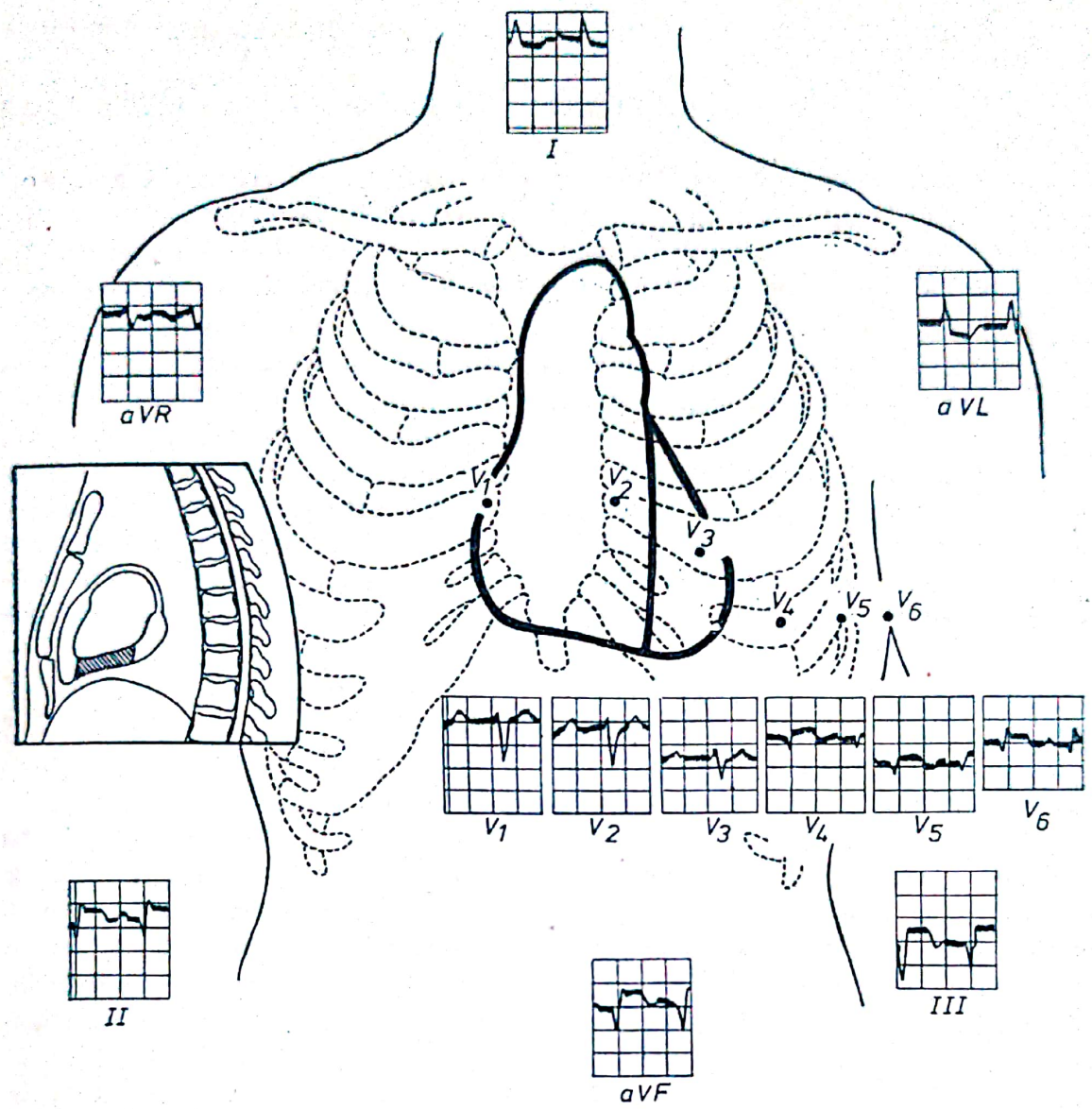


Fig. 4.35. Infarct postero-inferior recent.

Infarctele peretelui postero-inferior (datorită obstrucției arterei coronare drepte și interventriculare posterioare) se evidențiază prin semne directe în D_2D_3 aVF, V_7V_8 (fig. 4.34, 35).

Infarctul septal, profund sau antero-posterior, interesează septul în totalitate cu extinderea leziunilor pe peretele anterior și posterior ; prezintă semne electrocardiografice în D_2D_3, aVF, V_1V_4.

Aritmiile (Disritmiile)

După funcția cardiacă predominant tulburată, aritmiile se clasifică în :

1. Aritmii produse prin tulburarea predominantă a uneia din funcțiile inimii (aritmii cronotrope, batmotrope, dromotrope, inotrope).

Scanned with OKEN Scanner

2. Aritmii produse prin tulburarea simultană a tuturor funcţiilor (flutterul şi fibrilaţia).

1. Aritmii produse prin tulburarea predominantă a uneia din funcţiile inimii.

1) *Aritmiile cronotrope.* În acest grup centrul de comandă al inimii rămîne cel fiziologic (nodul sinusal), dar se perturbă frecvenţa sau ritmul de elaborare al stimulilor normotropi : tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, aritmie sinusală (fig. 4.36).

a) Tahicardia sinusală. Elementul caracteristic îl constituie scurtarea duratei (T-P = diastola electrică) într-o măsură cu atît mai mare cu cît frecvenţa sinusală este mai crescută. Undele P devin ascuţite, intervalul PQ se scurtează, se apropie progresiv de undele T precedente ; la frecvenţe mari (150—180/min) undele P fuzionează cu undele T. Adeseori segmentul ST este subdenivelat, unda T este de voltaj scăzut, iar în cazuri mai rare inversat. Modificările fazei terminale (ST-T) sînt expresia unei irigaţii miocardice necorespunzătoare, produsă prin scăderea debitului sistolic şi coronarian, datorită scurtării diastolei şi deci a umplerii ventriculare.

b) Bradicardia sinusală. Se caracterizează electrocardiografic prin intervale T-P (diastolice) lungi ; intervalele P-P şi P-R sînt egale, alungite. În bradicardiile mari (vagotonie) se înregistrează supradenivelarea segmentului ST şi unde T ample.

c) Aritmiile sinusale. Sînt consecinţa unei tulburări în formarea ritmică şi echidistantă a stimulului în nodul sino-atrial.

Se descriu două forme principale : una *respiratorie* în care variaţiile frecvenţei cardiace urmează îndeaproape timpii respiratori şi alta *nerespiratorie* sau fazică în care această relaţie nu este prezentă.

Aritmia sinusală respiratorie — aritmia cea mai frecventă, se caracterizează prin accelerarea frecvenţei cardiace în cursul inspiraţiei şi rărirea frecvenţei în expiraţie, accelerarea cît şi rărirea apar în a doua jumătate a inspiraţiei, respectiv a expiraţiei. Electrocardiografic se înregistrează variaţii ale intervalelor T-P şi P-P ; undele P (fiind de origine sinusală) sînt normale, iar intervalul P-R este constant.

Aritmia sinusală fazică (nerespiratorie) prezintă variaţii mari ale frecvenţei inimii independent de fazele respiratorii. Uneori aritmia sinusală poate fi atît de pronunţată încît fără electrocardiogramă nu poate fi diferenţiată de aritmia completă prin fibrilaţie atrială.

2) *Aritmiile batmotrope* sînt tulburări de ritm în care centrul de comandă al inimii este în mod sporadic, tranzitoriu sau permanent în afara nodului sinusal. De-a lungul întregului sistem excitoconductor primitiv există zone potenţial-formatoare ale stimulului, care pot prelua conducerea automată a inimii cînd dintr-un motiv oarecare activitatea sinusală se suspendă (centru heterotop, ectopic).

Aritmiile batmotrope se clasifică, după originea lor, în aritmii supraventriculare (atriale, nodale sau joncţionale) şi ventriculare. Cînd ele

Scanned with OKEN Scanner

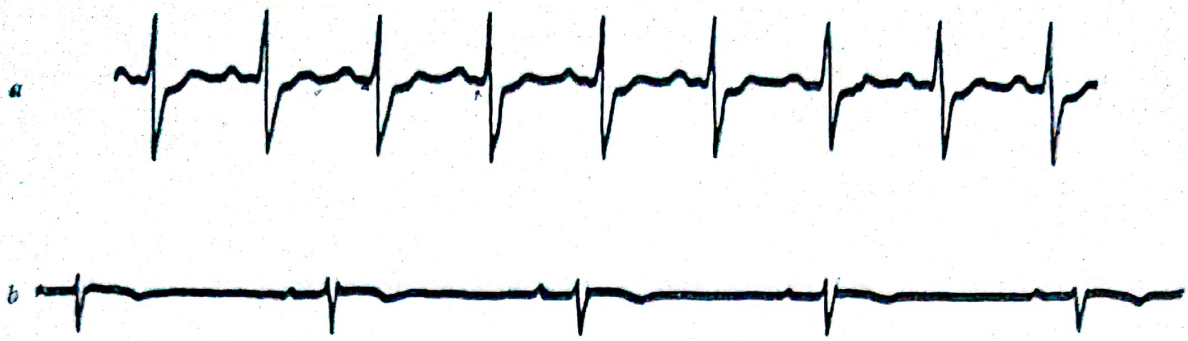


Fig. 4.36.
a — Tahicardie sinusală ; *b* — Bradicardie sinusală.

se interpun temporar ritmului de bază vorbim de extrasistole, iar cînd preiau total comanda activității inimii pentru o durată variată sau permanentă vorbim de ritm heterotrop (ectopic).

a) Aritmii extrasistolice. Extrasistolele sînt contracții precoce suplimentare ale întregii inimi, sau numai a unei părți a acesteia produse prin impulsuri anormale ca origine și moment de eficiență, care tulbură succesiunea regulată a bătăilor cordului.

După locul de origine al excitației heterotrope distingem : extrasistole supraventriculare (atriale, nodale) care produc contracția prematură a întregii inimi și extrasistole ventriculare care determină contracția prematură a unui singur ventricul.

— Extrasistole atriale se caracterizează electrocardiografic prin modificări ale undei P, cu complexe ventriculare normale morfologic. Unda P, care survine prematur, poate fi crestată, difazică, negativă, ascuțită etc., morfologia sa este cu atît mai modificată cu cît centrul ectopic este mai îndepărtat de nodul sinusal. Dacă sediul extrasistolei este aproape de nodul sinusal (sau de rădăcina acestuia) unda P seamănă cu cea normală ; dacă centrul ectopic este situat spre nodul atrio-ventricular, direcția excitației se schimbă (retrogradă) și unda P devine negativă. Intervalul P-R este mai mare decît cel al bătăilor sinusale sau egal cu a ritmului de bază. Cu cît extrasistola este mai precoce cu atît se produce o alungire mai mare a conducerii atrio-ventriculare. Complexul QRS este normal, deoarece stimulul ectopic se propagă prin nodul atrio-ventricular ca orice impuls sinusal normal. Lungimea pauzei extrasistolice uneori este egală cu pauza diastolică a ritmului fundamental, alteori pauza extrasistolică este mai lungă (fără a deveni însă compensatoare ca în extrasistolele ventriculare). Durata pauzei post extrasistolice însumează timpul necesar ca stimulul ectopic să ajungă la nodul atrioventricular cu timpul necesar formării unui nou impuls.

Extrasistolele *joncționale* (atrioventriculare) se caracterizează electroventriculografic prin trasee normale, în timp ce atriograma este modificată în raport cu topografia extrasistolelor : nodale superioare, medii și inferioare.

Atriile sînt excitate retrograd, iar ventriculii pe cale normală. Diagnosticul electrocardiografic este posibil după forma și poziția undei P și după raportul dintre unda P și complexele QRS.

Scanned with OKEN Scanner

În extrasistolele nodale superioare (supranodale) unda P negativă precede complexul QRS ; intervalul P-R este mai mic de 0,12 sec. deoarece calea de la nodul atrioventricular pînă la ventriculi este mai scurtă decît cea de la nodul sinusal la ventriculi. În extrasistolele nodale medii unda P nu se observă fiind inclusă în complexul QRS (atriile și ventriculele sînt activate simultan). În extrasistolele nodale inferioare (infranodale) unda P negativă urmează după complexul QRS.

— Extrasistolele ventriculare sînt mult mai frecvente decît cele atriale și mai ușor de diferențiat. Pe traseu se observă o electroventriculogramă prematură cu următoarele caractere : complex ventricular foarte deformat, lărgit (0,13 sec.), crestat, de voltaj mare, urmat de o deflexiune, de sens opus, care înglobează segmentul ST și unda T. Ansamblul electroventriculogramei capătă aspectul fazic cu o undă de depolarizare de un sens și o undă de repolarizare de sens opus ; aspect comparabil cu al blocului de ramură care însă nu este precedat de o undă P. Extrasistola ventriculară este urmată de o pauză compensatorie : intervalul care separă bătaia preextrasistolică de cea postextrasistolică este egal cu două intervale sinusale. În cazul unui ritm sinusal mărit se poate intercala o extrasistolă între două contracții fără a urma pauză compensatorie : extrasistole interpolate. Activitatea sinusală nu este influențată de extrasistole (stimulul ectopic ventricular nu se propagă retrograd). Ea se produce la momentul normal dar găsește ventriculul în perioada refractară absolută și deci nu-l influențează. Unda P este parțial sau total inclusă în complexul QRS sau se suprapune undei T. Deformarea complexului QRS este cu atît mai mare cu cît focarul ectopic este mai periferic.

Dacă pe același grafic există mai multe extrasistole, ele pot fi de același tip sau de tipuri diferite (mono- sau polimorfe) (fig. 4.37).

Extrasistolele ventriculare pot apărea regulat, în grupe de 2—3 sau mai multe bătăi, sau neregulat, sub forma unei bătăi izolate, sporadice. Dacă pentru fiecare bătaie normală avem cîte o extrasistolă, vorbim de bigeminism ; dacă pentru fiecare bătaie regulată avem două extrasistole, trigeminism ș.a. Ritmul în care o extrasistolă survine după două sau, respectiv, 3 bătăi normale se numește ritm trigeminat sau cvadrigeminat. Dacă ritmul ectopic regulat (bi- sau trigeminat) se menține un timp îndelungat, vorbim de aloritmie. După aspectul QRS în conducerile standard și precordiale se poate determina punctul de origine a unei extrasistole. Extrasistolele ventriculare drepte au o morfologie asemănătoare cu blocul de ramură stîngă ; extrasistolele plecate din ventriculul stîng realizează aspectul de bloc de ramură dreaptă (depolarizarea se face de la ventriculul stîng spre ventriculul drept). Extrasistolele ventriculare apicale realizează complexe QRS negative în D_1, D_2, D_3. Extrasistolele ventriculare bazale au deflexiunile complexului QRS pozitive în derivațiile standard.

În geneza extrasistolelor sînt implicate mai multe teorii patogenice : teoria paraaritmiei (formarea excitației în unul sau mai mulți centrii), teoria reîntoarcerii și teoria parabiozei.

b) Tahicardiile paroxistice sînt ritmuri cardiace rapide, regulate, fixe, datorite descărcării repetate a unui focar ectopic situat în afara nodului sino-atrial. Se manifestă prin crize bruște de tahicardie fără o tranziție gradată de la ritmul sinusal ; au durată variabilă

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4.37. Estrasistole ventriculare : *a.* monofocale şi *b.* polifocale.

(de la secunde la săptămîni), sfîrşit brusc, frecvenţă de 150—220/min. Înainte şi după criză ritmul sinusal este normal sau criza este precedată şi urmată de extrasistole izolate sau grupate, cu aceeaşi morfologie cu a celor care alcătuiesc criza de tahicardie paroxistică.

Tahicardia paroxistică nu este decît o formă specială a extrasistolelor în salve cu cuplu fix ; între ele nu există o delimitare patogenică netă avînd acelaşi mecanism de producere ; prin convenţie se consideră dealtfel tahicardie paroxistică repetarea succesivă de la 6 extrasistole în sus.

Tahicardiile paroxistice pot fi supraventriculare (atrială şi nodală) şi ventriculare.

Tahicardiile paroxistice supraventriculare se caracterizează grafic printr-o succesiune rapidă şi neîntreruptă de electroventriculograme nedeformate, separate între ele prin intervale perfect egale, care sînt precedate de, urmate de, sau înglobează unda P. Dacă se decelează pe grafic unda P, poate fi precizată varietatea de tahicardie paroxistică : o undă P pozitivă care crestează segmentul ST sau unda T indică o tahicardie paroxistică atrială (fig. 4.38) ; P negativ, înscris puţin înainte de QRS in-

Scanned with OKEN Scanner

dică o tahicarde paroxistică supranodală, iar dacă se înscrie imediat după QRS este vorba de o tahicardie paroxistică infranodală. Undele P au o morfologie anormală (crestate, difazice, negative) deoarece focarul de excitație este altul decît nodul sinusal. Deseori unda P este inclusă în unda T precedentă. Intervalul P-R este normal sau ușor alungit prin bloc de epuizare. Complexul QRS este normal urmînd după fiecare undă P. Segmentul ST poate fi denivelat, iar unda T poate să fie plată sau inversată în formele de frecvență înaltă.

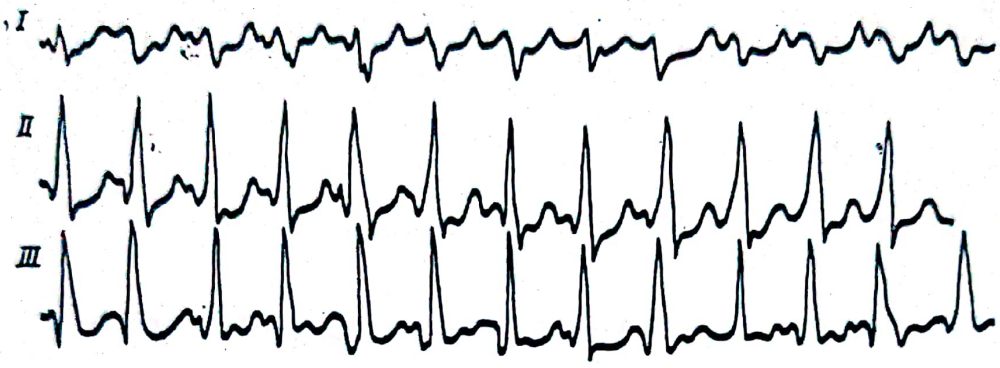


Fig. 4.38. Tahicardie paroxistică atrială.

Între ultimul complex P-QRS al crizei de tahicardie paroxistică atrială și prima bătaie sinusală apare o pauză mai lungă denumită pauză postcritică sau postparoxistică. Frecvența ventriculară este cuprinsă între 160—200/min., iar în cea nodală mai joasă (150—170/min.).

Tahicardia paroxistică supraventriculară apare frecvent la indivizi cu inimi normale dar poate anunța instalarea unei fibrilații atriale ; poate însoți valvulopatiile reumatice, cardiopatiile ischemice, infarcte de miocard (septal, posterior), tireotoxicoze etc.

Tahicardia paroxistică *ventriculară* se întîlnește uneori la indivizi cu o inimă aparent sănătoasă fiind în mod curent asociată cu o cardiopatie organică. Accesele sînt determinate de un focar ectopic localizat în miocardul ventricular. Caracteristica principală a acestei aritmii este independența activității ventriculare de cea atrială. În tahicardia paroxistică ventriculară există o „disociație ventriculară". Undele P se succed regulat cu frecvența ritmului sinusal, iar complexele QRS au frecvențe de 160—220/min. Excitația sinusală nu se propagă la ventricul, care, din cauza ritmului foarte crescut, se găsește aproape în permanență în perioada refractară. Traseul electric se caracterizează prin succesiunea rapidă, neîntreruptă de complexe QRS deformate, largi (peste 0,13 sec.) cu aspect de extrasistole ventriculare. Distanțele dintre complexe arată mici inegalități de durată. Complexele QRS au același aspect, cu unele excepții cînd pot prezenta mici diferențe de configurații prin suprapunerea unei unde P. Undele P se decelează după multă atenție pe grafic fiind dificil vizibile ; ele pot fi grefate pe alocuri pe complexele QRS, pe segmentul ST sau unda T. Cel mai frecvent sînt evidențiate în derivațiile esofagiene și precordiale drepte.

Scanned with OKEN Scanner

Segmentul ST și unda T sînt deviate discordant față de QRS, cu atît mai pronunțat cu cît complexul QRS este mai deformat ; în mod curent, joncțiunea ST nu se poate distinge. Unda T poate fi inversată din cauza ischemiei sau oboselii provocate de tahicardie (fig. 4.39).

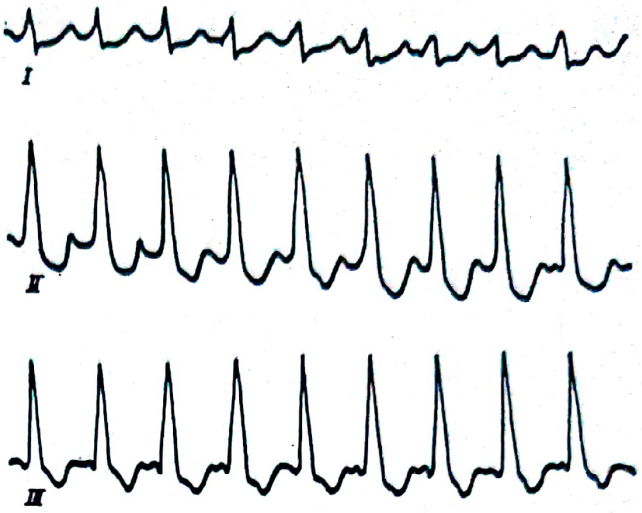


Fig. 4.39. Tahicardie paroxistică ventriculară.

Sediul focarului ectopic se stabilește după aceleași criterii ca la extrasistole. Pentru prognostic este important să observăm dacă complexele prezintă mereu aceeași formă : complexele polimorfe din tahicardiile ventriculare sînt de un prognostic rezervat și au fost denumite tahicardii ventriculare preterminale.

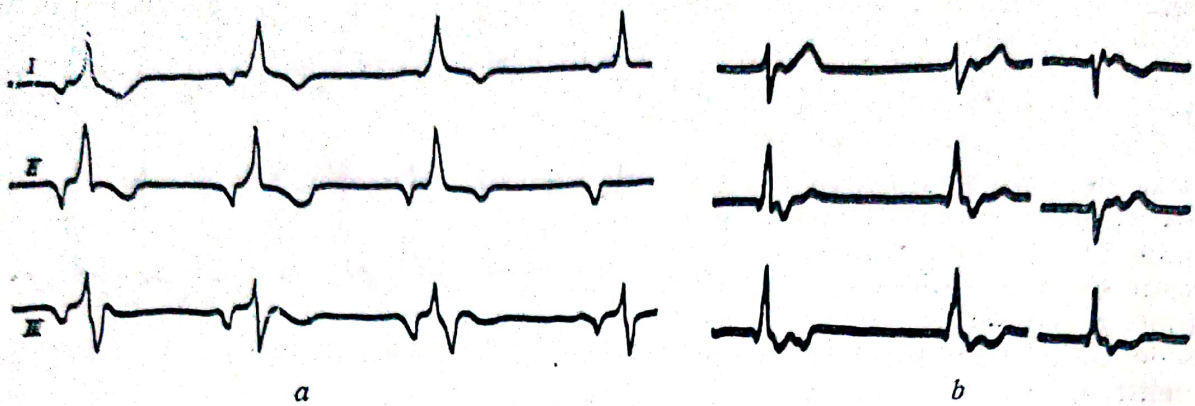
c) Ritmuri heterotrope pasive (atrio-ventriculare și idioventriculare).

În anumite condiții patologice (intoxicație digitalică sau chinidinică, hiperpotasemie, miocardite, vagotonie accentuată), funcționalitatea nodului sinoatrial poate să scadă sau să se blocheze și funcția de conducător (pacemaker) a inimii este preluată, în mod pasiv, pentru o durată variabilă sau permanent, de un centru inferior, care poate fi situat în nodul atrio-ventricular (cel mai frecvent), în fasciculul His, ori la nivelul ventriculului. În aceste cazuri are loc o rărire a frecvenței, sub 60 bătăi/min. Cînd în urma unei pauze diastolice lungi un astfel de centru inferior preia comanda pentru o singură bătaie denumim această situație „bătaie scăpată". Dacă după o bătaie scăpată nodul sinusal nu preia funcția de pacemaker și are loc o succesiune de trei sau mai multe bătăi de acest tip, ritmul anormal este denumit după locul de origine al noului centru ; ritm nodal atrioventricular, ritm al fasciculului His, ritm idioventricular. Ritmurile nodale se instalează în situația în care conducerea inimii este preluată de către nodul atrio-ventricular ; sînt regulate, cu frecvență de 50—40/min. Elementul caracteristic îl constituie modificarea raporturilor cronologice dintre contracția atrială și ventriculară. Centrul de comandă fiind situat între atrii și ventriculi va trimite stimuli simultani în ambele direcții. Activarea atrială fiind retrogradă undele P sînt negative, în conducerile în care normal sînt pozitive (D_1, D_2), și pozitive în aVR, unde normal acestea sînt negative. Complexul QRS are o morfologie normală deoarece activarea ventriculară se face pe calea fiziologică.

În funcție de locul unde stimulul ia naștere în nodul atrio-ventricular, ritmurile nodale pot fi : superioare, medii și inferioare.

Ritmul nodal superior își are originea în zona care este mai aproape de atriu decît de ventricul, activarea retrogradă a atriului se face înaintea celei ventriculare, în consecință unda P se înscrie înaintea complexului QRS, iar intervalul P-R este scurtat (sub 0,08—0,12 sec)

(fig. 4.40, a). Ritmul medio-nodal are centrul în porțiunea intermediară a nodului și în consecință unda P este înglobată în unda rapidă (QRS) care uneori apare crestată. Ritmul nodal inferior avînd centrul mai aproape de ventricul va activa ventriculul înaintea atriului, din care cauză apar unde P negative situate după complexul QRS (fig. 4.40, b).



a b

Fig. 4.40. Ritm nodal :
a — superior ; *b* — inferior.

Ritmurile idioventriculare. Comanda cardiacă este preluată de un centru terțiar din ventricul, cu sediul în orice punct al țesutului specific între nodul atrio-ventricular și rețeaua Purkinje și are o frecvență foarte redusă : sub 40/min.

Pe traseul electric se constată complexe ventriculare care se succed la intervale regulate, de morfologie normală cînd centrul de comandă se află în segmentul de fascicul situat între nodul atrio-ventricular și bifurcația fasciculului His sau cu înfățișarea atipică, a extrasistolelor (deflexiuni largi cu inversarea T-ului) cînd centrul de comandă este situat sub bifurcație.

3) *Aritmii dromotrope* — blocurile inimii. Prin aritmii dromotrope se înțeleg tulburările propagării excitației de la un teritoriu cardiac excitat la teritoriul vecin neexcitat.

Din punct de vedere topografic se disting : tulburări de conducere sinoatriale, atrio-ventriculare și intraventriculare (blocuri de ramură).

— Blocul sinoatrial reprezintă o tulburare de conducere caracterizată prin întîrzierea sau absența unui răspuns atrial provocat de o blocare parțială sau totală a undei de excitație în drumul său de la nodul sinusal spre atriu. Poate fi observat în cursul leziunilor toxico-infecțioase miocardice, tulburări de irigație, după administrări de chinidină, digitală, în tumori care comprimă sinusul, pe cale reflexă vagală.

Pe traseul electric se observă ritm sinusal pe alocuri întrerupt de o pauză totală în care lipsesc unda P și complexul QRS respectiv. Distanța P-P (dintre unda P precedentă și cea succesivă pauzei) este dublul sau multiplul intervalului P-P al ritmului de bază (fig. 4.41).

— Blocul atrio-ventricular reprezintă o deficiență a conducerii stimulului de la atriu la ventricul care poate fi o întîrziere sau o întrerupere a acesteia.

După gradul tulburărilor de conducere deosebim bloc gradul I, II, III, sau frust, incomplet și complet (fig. 4.42, a, b, c).

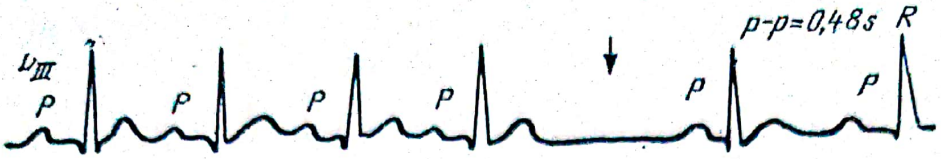
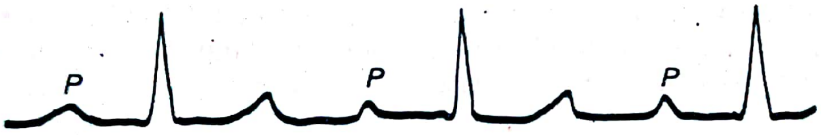


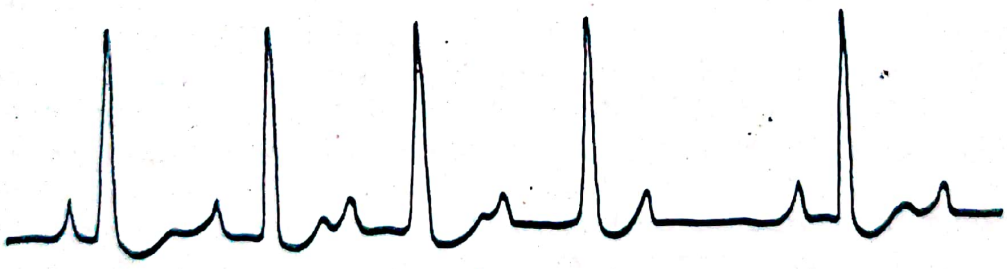
Fig. 4.41. Bloc sino-atrial.

— Blocul (frust) atrio-ventricular gradul I are drept caracteristică principală alungirea constantă a intervalului PQ peste 0,21 sec. (0,25—0,30 sec.). În majoritatea cazurilor este vorba de o creștere a pauzei nodale dar unele caractere grafice pledează și pentru alte mecanisme. Cînd intervalul P-Q (R) este foarte lung (peste 0,40 sec.), unda P se poate suprapune peste unda T sau complexul QRS precedent.

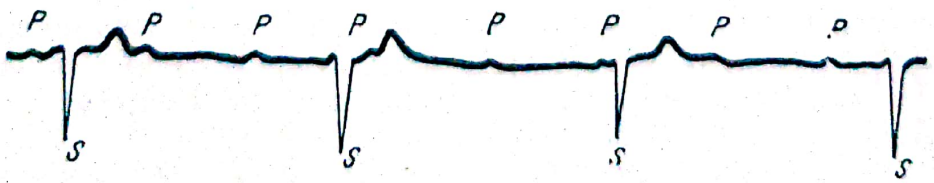
— Blocul atrio-ventricular incomplet sau de gradul II se caracterizează prin aceea că, din cînd în cînd, lipsește cîte o sistolă electrică ; faptul se datorește alungirii fazei refractare, relative sau absolute, într-un segment oarecare, rezultînd conduceri variate cu blocări sporadice. Caracteristica principală electrocardiografică este prezența undelor P blocate, neurmate de QRS, în momente cînd în mod normal nu ar trebui să existe o perioadă refractară în conducerea atrio-ventriculară.



a



b



c

Fig. 4.42.

a — bloc atrio-ventricular gr. I ; *b* — bloc atrio-ventricular gr. II ; *c* — bloc atrio-ventricular complet.

Scanned with OKEN Scanner

Blocul atrio-ventricular gradul II prezintă două variante principale :

Tipul I : blocul atrio-ventricular gradul II cu perioade Wenckebach se caracterizează printr-o alungire progresivă a intervalelor P-Q (R) pînă cînd, la un moment dat nu mai este urmat de QRS-T, după care fenomenul se repetă. Creşterea intervalului P-Q nu se face în mod obligatoriu în aceeaşi proporţie dar în general imediat după blocare se înscrie un interval P-Q scurtat, apoi cel următor mult mai lung, următoarele continuînd să crească moderat pînă la contracţia blocată. Ciclurile se repetă regulat sau neregulat cu blocări la 3—4 contracţii sau mai rar. Nu există întotdeauna o repetare matematică, a perioadelor Wenckebach. În unele cazuri se produce numai o alungire progresivă şi periodică a lui P-R, fără lipsa lui QRS. Întîrzierea progresivă a conducerii în sistemul nodal atrio-ventricular traduce o oboseală a acestuia ; ca urmare, stimulii succesivi, ritmici cad în fază de excitabilitate tot mai scăzută a fazei refractare relative, conducerea devine tot mai înceată, pînă ce un impuls cade în faza refractară absolută şi nu mai este condus.

Tipul II se caracterizează prin acelaşi fenomen de omisiune ventriculară dar fără modificarea intervalelor P-Q care sînt de durată şi frecvenţă normală. Dacă acest fenomen se produce cu regularitate la fiecare a doua, a treia sau a patra undă, atunci îl putem încadra într-o formă în care prima cifră reprezintă numărul contracţiilor atriale şi cea de a doua numărul contracţiilor ventriculare. Vorbim deci de bloc 2/1, 3/1, 4/1, n/1. Dacă omisiunea nu se produce cu regularitate şi se observă numai din loc în loc cîte un P blocat, aritmia capătă denumirea de bloc intermitent.

În patogenia acestui tip de blocaj există o alternare regulată a duratei potenţialului de acţiune blocat cu cel propagat.

— Blocul atrio-ventricular (gradul III) reprezintă cea mai profundă tulburare de conducere atrio-ventriculară caracterizată prin apariţia unui ritm rar şi regulat (sub 40 bătăi/min). Acesta are la bază constituirea unui proces care suprimă orice legătură directă între atriu şi ventricul. Activitatea nodului sinusal nu este prejudiciată, el continuă să emită stimuli ce sînt difuzaţi în întreaga musculatură atrială dar aceştia nu pot fi transmişi ventriculului. În ţesutul specific al ventriculului, scăpat de sub dominaţia sinusului, se constituie un focar ectopic emiţător de impulsuri, cu o frecvenţă mai redusă, care va lua conducerea în acest sector. În consecinţă apar două ritmuri cu frecvenţe deosebite, independente unul faţă de altul ; se realizează o disociere între depolarizarea atrială şi ventriculară.

Pe grafic apare interferenţa acestor două ritmuri autonome : undele P la distanţe egale, cu frecvenţă sinusală de 70—80/m, ce se succed regulat, şi complexele QRS regulate, la distanţe de asemenea egale, dar mai lungi, cu o frecvenţă proprie de 30—40/m.

Prin interferenţa grafică se produc suprapuneri la întîmplare ale undei P, fie în lungile pauze diastolice (T-P), fie peste unul din elementele complexului ventricular : QRS, ST sau unda T. Chiar cînd uneori unda P se înscrie înaintea QRS, între ele nu există nici o legătură fi-

Scanned with OKEN Scanner

ziologică. Distanța care separă unda P de complexul ventricular arată de la o contracție la alta valori mereu diferite. Aspectul electro-ventriculogramei în cursul blocului complet poate fi absolut normal, cînd centrul heterotrop care comandă ritmul ventricular se află în fasciculul His. De cele mai multe ori complexele QRS sînt deformate, deoarece centrul idioventricular este situat într-o ramură sau ramificație a fasciculului.

Semnificația clinică a blocului gradul III se rezumă la cardiopatii grave (scleroză coronariană, calcificări hisiene, infarct miocardic, miocardite, endocardite lente etc.).

4) *Aritmiile inotrope și tonotrope* (alternanțe electrice). Sînt generate prin tulburarea tonusului și a forței de contracție a miocardului (fig. 4.43).

Fig. 4.43. Alternanța electrică.

Se numesc alternanțe acele schimbări periodice în calitatea activității inimii care se produc în condiții de ritm sinusal și independente de respirație. Patogenia lor are la bază o tulburare a proceselor metabolice miocardice, a utilizării energiei sau a procesului de resinteză a capitalului energetic. Electrocardiografic se caracterizează prin alternanța regulată a amplitudinii unei unde sau a întregului complex de unde.

În alternanța electrică atrială alternează numai amplitudinea undei P, iar în alternanța electrică ventriculară, complexul ventricular. Alternanța întregului complex ventricular se întîlnește rar. De obicei apare succesiunea unui R, S sau T mai mare sau mai mic sau succesiunea unui bloc de ramură de un anumit tip cu un bloc de ramură de alt tip, sau succesiuni variabile de deformări etc.

Alternanța electrică indică întotdeauna o alterare miocardică profundă în stadiul de insuficiență sau de iminență de insuficiență cardiacă.

2. **Aritmii produse prin tulburarea simultană a tuturor funcțiilor fundamentale ale inimii (flutterul și fibrilația).**

Flutterul atrial este o disritmie produsă prin mecanisme complexe caracterizată prin depolarizări atriale regulate cu frecvență de 220—400 contracții/min. ce se transmit ventriculului cu o cadență situată aproximativ în jurul a 150 bătăi/min. Se constituie un blocaj atrio-ventricular care face ca impulsurile atriale să fie transmise numai în parte (2/1, 3/1), ritmul ventricular regulat reprezentînd o fracțiune a ritmului atrial. Modificările electrocardiografice prezintă două aspecte particulare: a) absența undelor P normale și înlocuirea lor cu unde de flutter (F); b) ritmul ventricular cu frecvență foarte variată din cauza condițiilor conducerii atrio-ventriculare, însă în relație cu undele de flutter.

a) Undele F sînt oscilații cu frecvență foarte mare (220—470 /m) în medie 300/m. Dacă între undele F intervalul este scurt (0,03—0,05 sec.)

nu apare linia izoelectrică, realizîndu-se aspectul clasic de „dinți de ferăstrău". Elementul caracteristic al flutterului nu este frecvența oscilațiilor, ci regularitatea și constanța formei undelor F. Durata undelor F este mai mare decît a undelor P normale (0,12—0,15 sec.), ceea ce denotă că există o tulburare de conducere intraatrială. Morfologic undele F se caracterizează printr-o ramură ascendentă rapidă și o ramură descendentă mai lentă, ușor arcuită (aspect de dinți de ferăstrău) mai evidente în D_2, D_3, AFV, V_1 și V_2.

b) Din numărul mare de unde atriale numai o parte se transmit la ventricul, restul fiind blocate în zona A-V. Cînd raportul între excitațiile atriale blocate și cele conduse la ventriculi este constant avem de-a face cu „tipul regulat" (complexul QRS apare după același număr de unde F) iar cînd acest raport este variabil, avem „tipul neregulat".

Complexele QRS de regulă sînt nemodificate iar segmentul ST și unda T sînt greu de apreciat din cauza undelor F care se suprapun (fig. 4.44). Pentru explicarea mecanismului patogenic s-au emis mai multe teorii : teoria tahisistoliei monotope, teoria tahisistoliei politope, teoria undei circulare, teoria excitației în salturi.

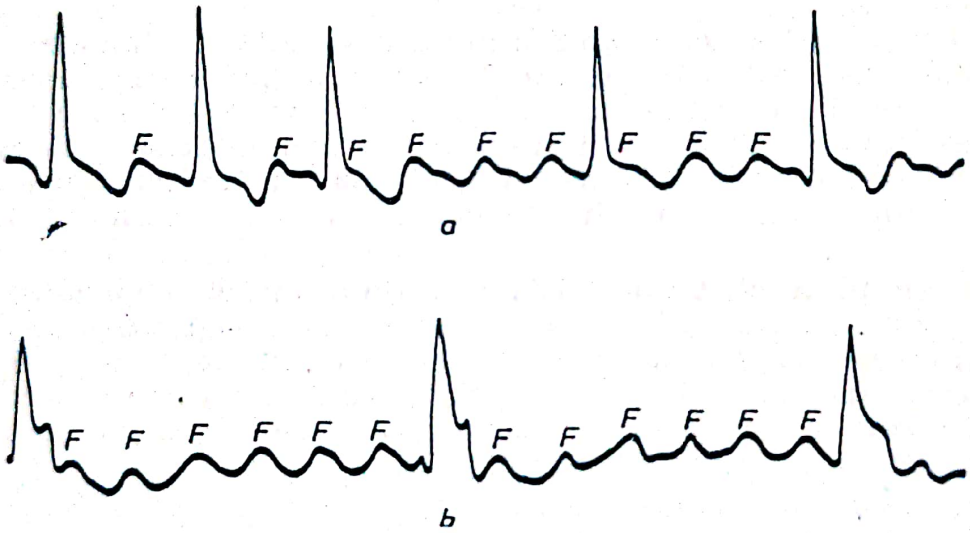


Fig. 4.44. Flutter atrial.

Fibrilația atrială este o aritmie caracterizată prin impulsuri atriale extrem de numeroase și neregulate care se transmit numai în parte la ventricul, din care cauză acesta răspunde printr-un ritm rapid și complet neregulat.

Principalele particularități electrocardiografice sînt : absența undelor P, iar în locul lor apariția undelor „f" de fibrilație, rapide și neregulate ca succesiune, amplitudine și formă ; succesiunea foarte neregulată a complexelor ventriculare.

Undele de fibrilație „f" sînt mici, cu oscilații aritmice, de formă și durată variată, care alternează neregulat cu oscilații mai mari și mai nete. Frecvența undelor „f" este greu de stabilit, în majoritatea cazurilor fiind între 350—600/min. cu variații foarte mari. Sînt mai evidente în D_2, D_3, aVF și V_1, V_2. Uneori undele „f" sînt atît de mici încît nu apar pe electrocardiogramă, iar diagnosticul se face pe baza aritmiei

Scanned with OKEN Scanner

ventriculare complete care este cea de-a doua caracteristică a fibrilației atriale (fig. 4.45). Frecvența ventriculară este relativ rapidă (100—160/m), dar există și forme bradicardiace (60/m). Morfologia complexelor QRS este normală (de tip supraventricular); unda T poate prezenta modificări (aplatizări, inversări) cînd frecvența este crescută, datorită tulburărilor de irigație miocardică.

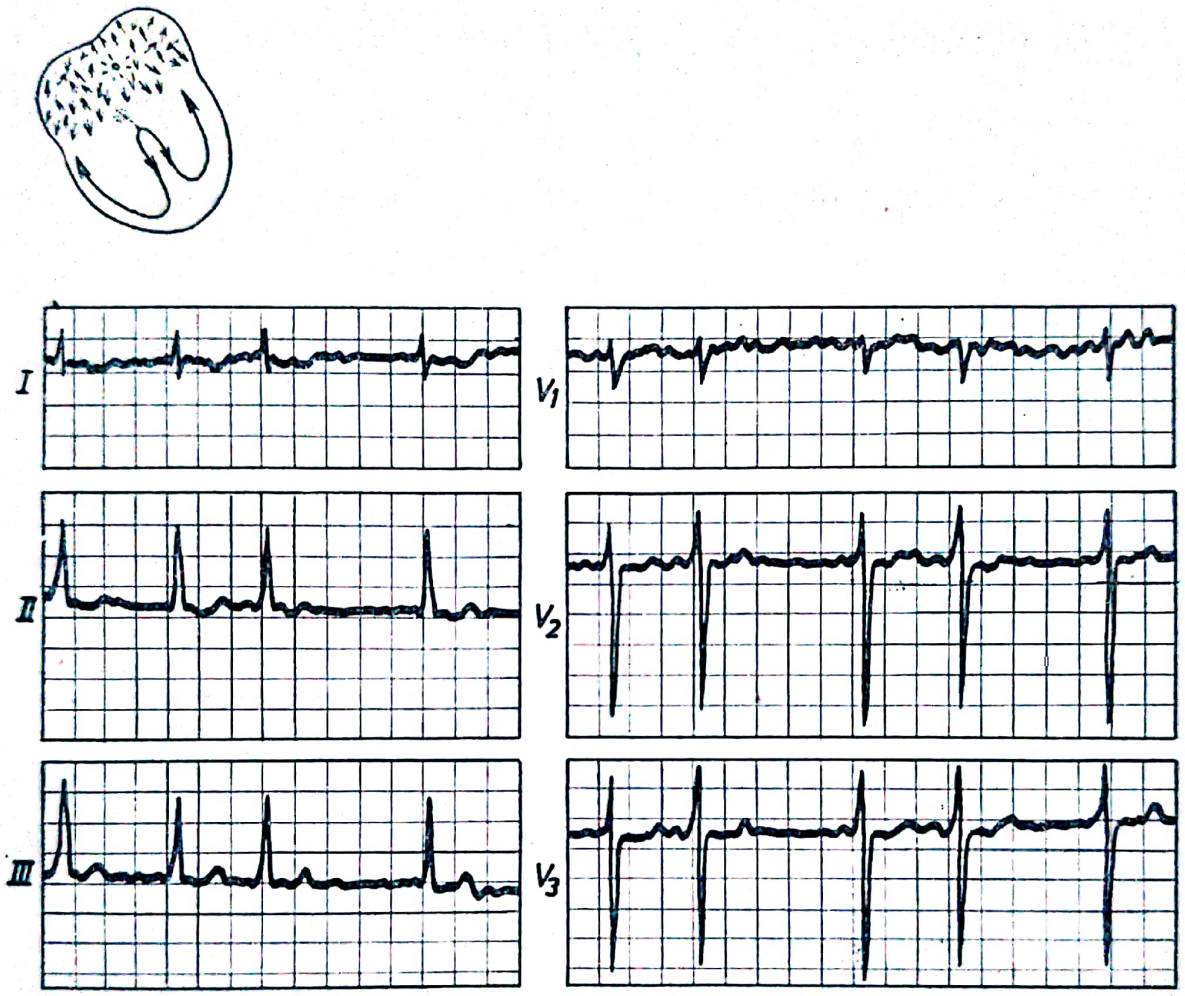


Fig. 4.45. Fibrilație atrială.

În fibrilația atrială ritmul normal este suprimat și înlocuit cu un ritm heterotrop permanent. Datorită numărului mare de excitații, miocardul atrial răspunde prin depolarizări parcelare și anarhice (undele f), numeroase, care însă nu se transmit în totalitate la ventriculi, aflați sub blocajul de protecție a nodului atrio-ventricular.

Consecințele hemodinamice ale fibrilației atriale decurg pe de o parte din lipsa sistolei atriale cu scăderea umplerii ventriculare, iar pe de altă parte din tahiaritmia ventriculară ce produce un deficit de debit sistolic, coronarian și tulburări de irigație periferică.

Fibrilația indică existența unor procese hipoxice cu alterarea miocardului atrial, precum și tulburări generale (toxiinfecții, intoxicații digitalice, tulburări endocrine, acțiuni reflexe de la distanță) etc.

Scanned with OKEN Scanner

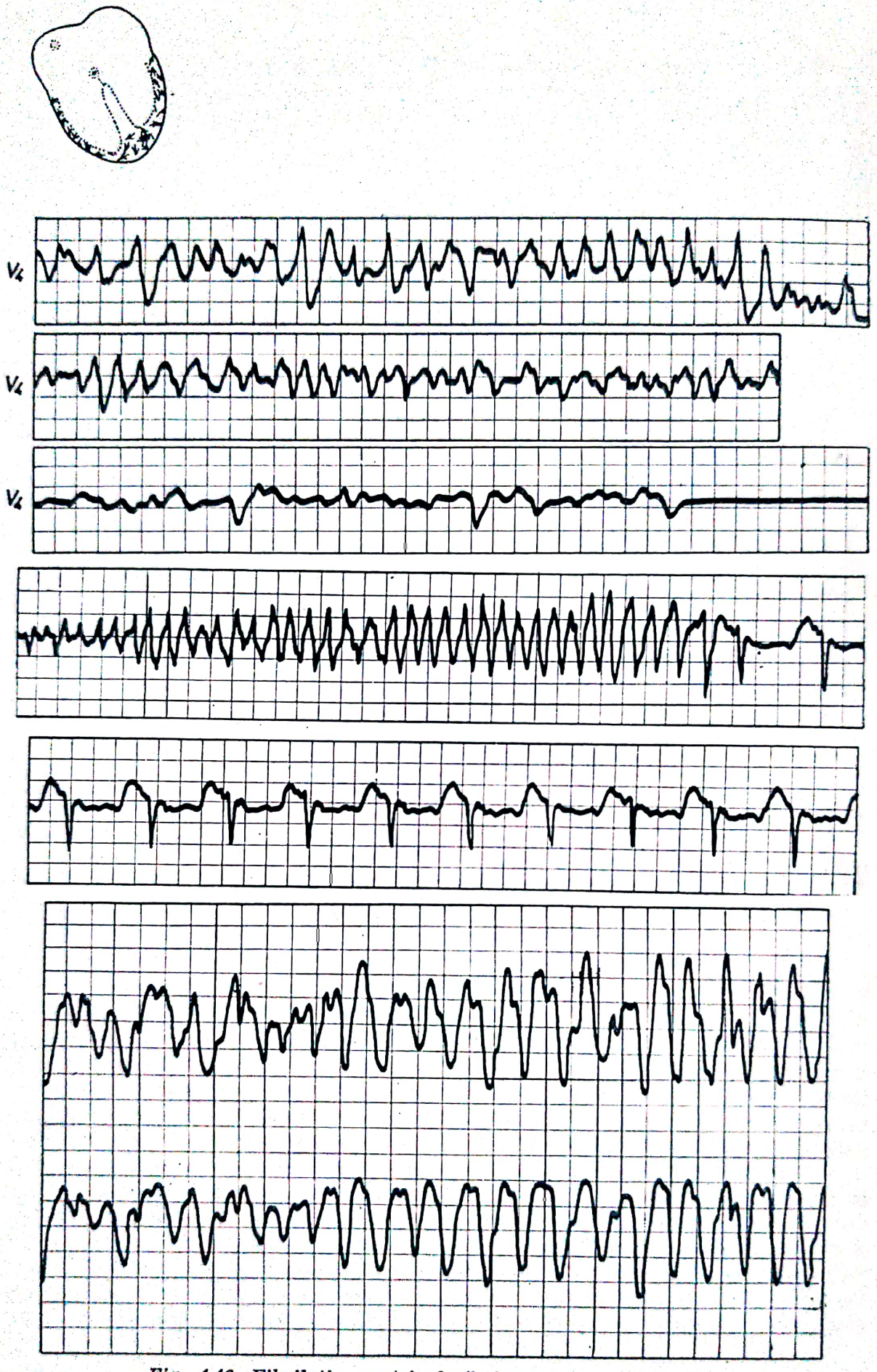


Fig. 4.46. Fibrilație ventriculară (momente evolutive).

Scanned with OKEN Scanner

Flutterul și fibrilația ventriculară constituie cele mai grave tulburări de ritm și se caracterizează prin înlocuirea contracțiilor cardiace cu mișcări ventriculare superficiale, dezordonate, independente, neconcordante ale grupelor de fibre ventriculare, incapabile de a susține circulația. Diferențierea între flutter și fibrilație ventriculară nu este posibilă decît prin înregistrare electrocardiografică.

În flutter, ventriculograma se caracterizează prin ondulații regulate, continue, de amplitudine mare, cu frecvență înaltă, în jur de 250 /m, care și-au pierdut părțile componente ale complexelor ventriculare. Instalarea lui este precedată de extrasistole ventriculare. În perioada terminală amplitudinea undelor scade rapid urmînd încetarea oricărei activități sau transformarea în fibrilație ventriculară. Electrocardiograma fibrilației ventriculare se caracterizează prin ondulații mai mari, complet neregulate ca formă, durată, amplitudine și frecvență, care se răresc progresiv pînă la încetarea activității electrice a inimii (fig. 4.46).

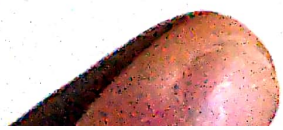
VECTOCARDIOGRAFIA

Vectocardiografia, ca și electrocardiografia, înregistrează fenomenele bioelectrice ale inimii pe baza acelorași principii generale. Deosebirea constă în faptul că pe cînd electrocardiografia înregistrează proiecția scalară a fenomenelor electrice, vectocardiografia înregistrează aceleași fenomene în diferite planuri.

Cu ajutorul acestei metode exploratorii se analizează „buclele vectoriale" obținute fie prin înregistrare directă cu aparate speciale, fie prin procedee geometrice. În practică vectocardiografia este utilă pentru diagnosticarea rotațiilor cordului, a hipertrofiilor ventriculare, a infarctului de miocard atipic, a blocurilor de ramură. Vectocardiograma se înregistrează în planuri diferite ; în mod curent se aleg trei planuri fundamentale : frontal, sagital și orizontal.

Nu există o standardizare a punctelor de pe corp unde trebuie aplicați electrozii pentru a obține vectocardiograma în aceste planuri ; ele diferă după autori. S-au imaginat mai multe sisteme de derivații. Cele mai utilizate sînt : sistemul ortogonal Sulzer și Duchosal, metoda Donzelot și Milovanovich, metoda Grishman care sînt relativ simple și sistemul Franck mai complicat dar care elimină o serie de deficiențe ale sistemelor anterioare.

În principiu pentru a obține vectocardiograma frontală sînt necesare două conduceri bipolare perpendiculare între ele (o conducere



Scanned with OKEN Scanner

verticală și o conducere transversală); pentru vectocardiograma sagitală sînt necesare o conducere verticală și o conducere antero-posterioară; pentru vectocardiograma orizontală, o conducere antero-posterioară și o conducere transversală (fig. 4.47, a).

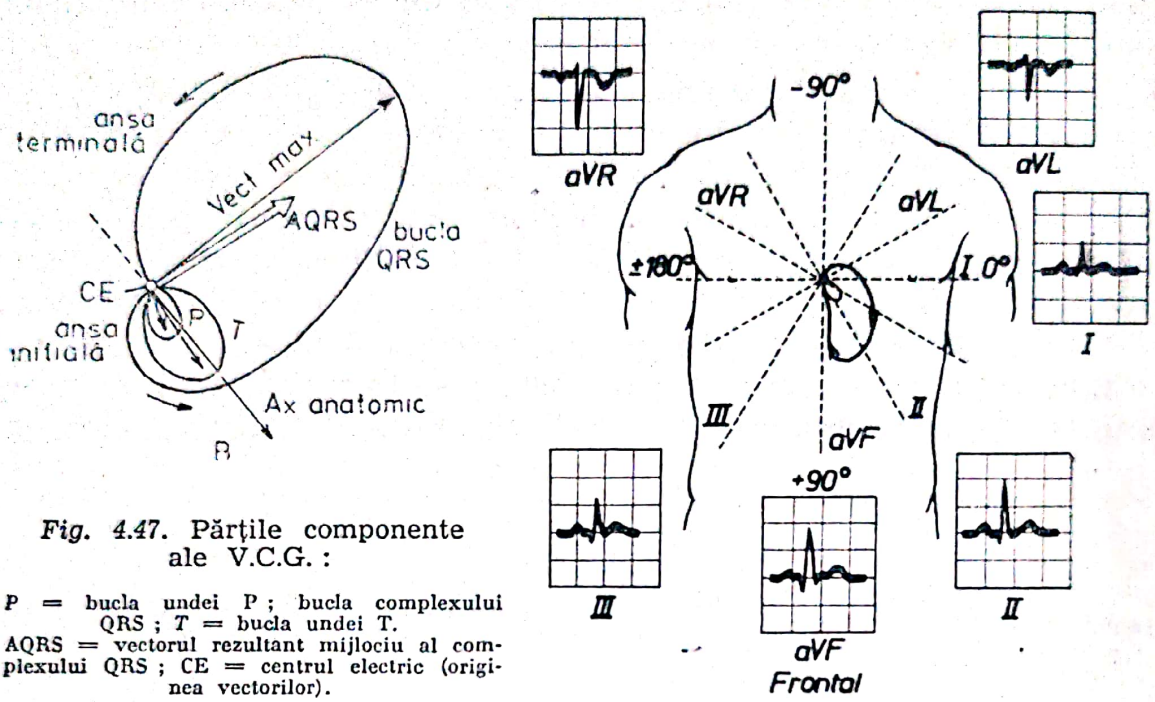


Fig. 4.47. Părțile componente ale V.C.G.:

P = bucla undei P; bucla complexului QRS; *T* = bucla undei T. AQRS = vectorul rezultant mijlociu al complexului QRS; CE = centrul electric (originea vectorilor).

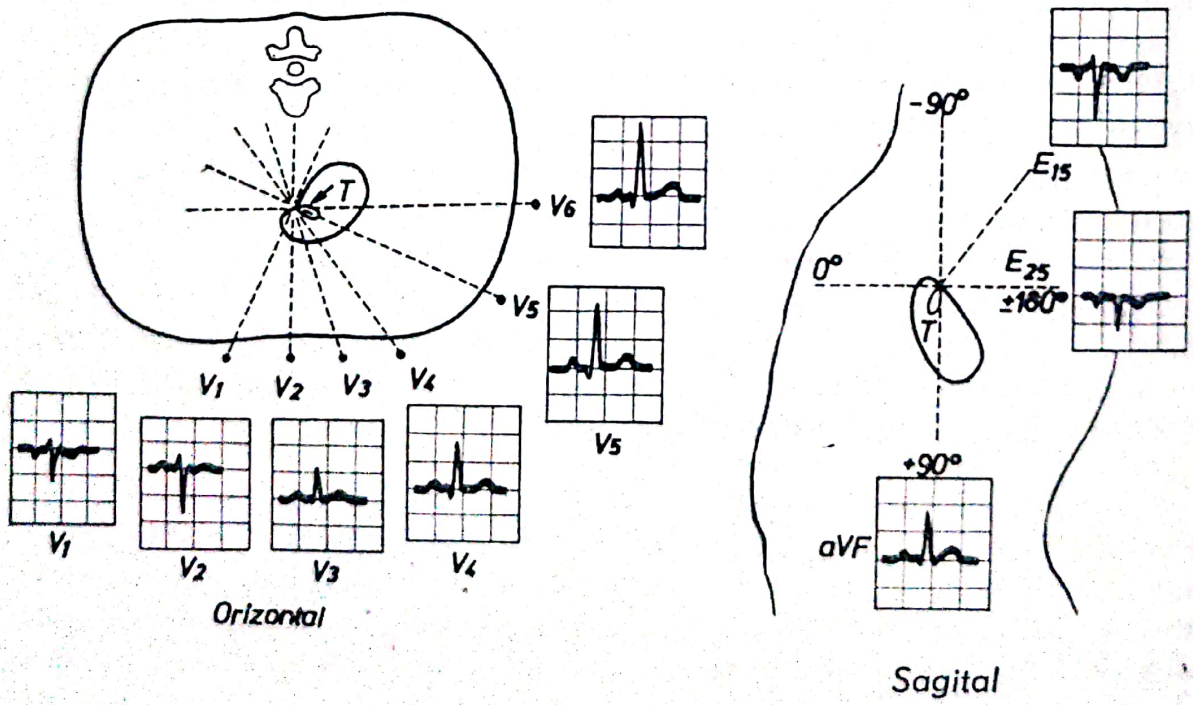


Fig. 4.47.a. Reprezentare schematică a unei vectocardiograme normale în cele trei planuri: frontal, sagital, orizontal.

Scanned with OKEN Scanner

Vectocardiograma este formată din trei bucle închise, pornite toate din același punct de origine (0) : bucla P, bucla QRS și bucla T.

Bucla P, foarte mică, greu de observat și analizat, reprezintă variațiile vectorilor de depolarizare atrială ,este orientată spre stînga, ventral și caudal. În plan frontal este ovală sau rotundă, cu sens antiorar ; în plan orizontal este orientată ventral și ușor dorsal cu sens antiorar.

În stenoza mitrală, bucla P este largă, are axul spre stînga și dorsal. În plan frontal este bine exprimată, biloculată ; în plan sagital este orientată ușor dorsal ; în plan orizontal este dorsală și cu sens orar, deseori bifazică.

În încărcările atrialului drept, bucla P este alungită caudal (exprimată în plan frontal și sagital) și dorsal (exprimată în plan orizontal).

Bucla QRS (se pretează cel mai bine la studiu) exprimă variațiile vectorilor de depolarizare ventriculară, are o desfășurare regulată și uniformă descriind o curbă eliptică ; este orientată spre stînga, caudal și ventral.

Dacă presupunem un plan frontal care trece prin punctul de origine al buclelor (0), putem analiza situația în spațiu a diverselor componente ale buclei QRS. Porțiunea Q este orientată în sus, spre dreapta și înainte ; porțiunea P este situată tot înainte, după care trece înapoia planului frontal, astfel că vîrful ei se află în jos, înapoi și la stînga, de aici începe să urce, rămînînd tot înapoia planului frontal. Porțiunea S se găsește înapoia planului frontal, în sus și apoi se întoarce la punctul de origine. În plan sagital, bucla la început este orientată ventral și cranial, apoi caudal ; este îngustă, alungită. În plan orizontal începe prin a fi orientată ventral și deseori spre dreapta, apoi dorsal și spre stînga unde atinge punctul zero ; de obicei este largă și are un sens de desfășurare antiorar.

Rotațiile inimii se însoțesc de deplasări spațiale ale buclei vectoriale.

Rotația în jurul axei anteroposterioare duce vîrful buclei QRS spre stînga sau dreapta, ceea ce are drept corespondent orizontalizarea sau verticalizarea axei QRS.

Rotațiile inimii în jurul axei sale anatomice dau deplasările spațiale cele mai accentuate ale buclei vectoriale. Rotația antiorară a inimii deplasează vîrful buclei vectoriale spre stînga și în sus (pe electrocardiogramă : qR în D_1 și rS în D_3) ; rotația orară deplasează vîrful buclei vectoriale în jos și spre dreapta (complex electrocardiografic RS în D_1 și qR în D_3). Basculare a inimii, care aduce vîrful înainte, atrage o basculare asemănătoare a buclei vectoriale QRS, de unde rezultă aspectul qR în D_1, D_2, D_3 ; în cazurile de basculare cu vîrful înapoi a inimii și deci a buclei vectoriale, aspectul electrocardiogramei va fi Rs în D_1, D_2, D_3. Modificările complexului QRS în derivațiile standard se însoțesc

de poziții anormale ale buclei QRS în spațiu și de deformări morfologice ale acestei bucle.

Bucla T are aceeași orientare cu a buclei QRS — spre stînga caudal și ventral ; avînd o mișcare mai lentă se înscrie pe vectocardiogramă ca o linie mai groasă. Bucla T privind în proiecție frontală se înscrie în interiorul buclei QRS (corespunde undelor T pozitive în derivațiile standard), iar în cazuri patologice în afara buclei QRS. În plan frontal este rotundă, are sens antiorar și contur ondulat ; în plan sagital este orientată ventral, caudal, are un sens antiorar ; în plan orizontal este orientată ventral și are sens antiorar. Cînd bucla QRS suferă rotații în spațiu, bucla T tinde să o urmeze. Aceste anomalii constituie deviații de axă electrică și de poziție în care se observă o concordanță între sensul și mărimea undelor QRS și a T-ului în electrocardiograma standard.

În modificări importante de configurație cardiacă — hipertrofii ventriculare — sau leziuni miocardice, deplasările în spațiu ale buclei QRS și T nu mai sînt concordante ducînd electrocardiografic la modificări secundare și primare ST-T.

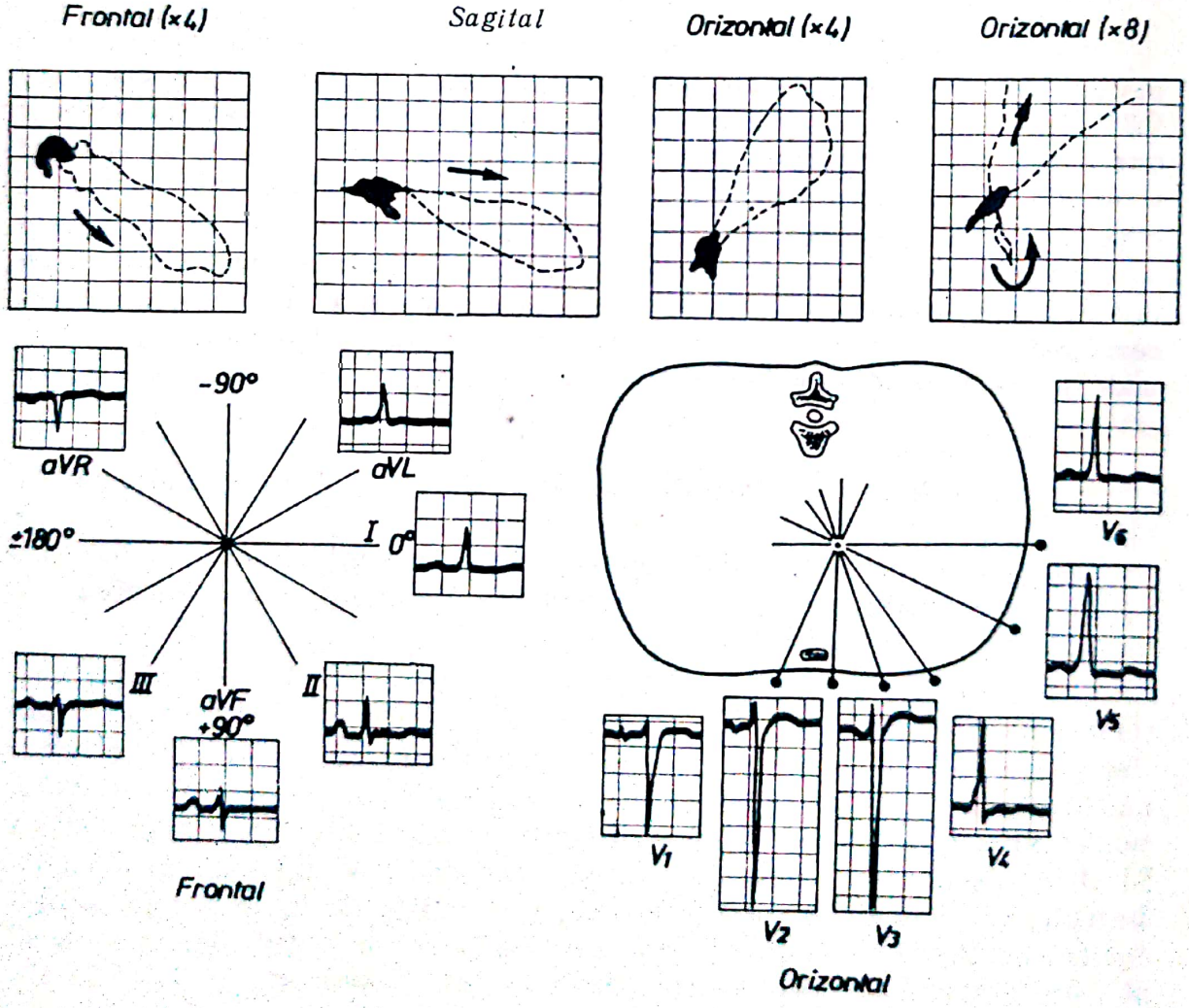


Fig. 4.48. Vectocardiograma în hipertrofia ventriculară stîngă.

Scanned with OKEN Scanner

Vectocardiograma patologică :

În *hipertrofia ventriculară stîngă* bucla QRS este largă, orientată spre stînga, caudal și mult dorsal. În plan frontal, bucla este orientată spre stînga, amplă, rotată antiorar ; în plan sagital are orientare dorsală și caudal cu rotație anterioară sau orară ; în plan orizontal este orientată spre stînga caudal și dorsal (proporțional cu gradul hipertrofiei), este ovală, mai largă decît în celelalte două planuri și întotdeauna cu sens antiorar. Bucla T în hipertrofiile ușoare rămîne în interiorul buclei QRS, în timp ce în hipertrofiile mai accentuate se deplasează în afara buclei QRS dar rămîne paralelă cu ea în toate planurile ; unghiul dintre bucla QRS și T se mărește proporțional cu gradul hipertrofiei (fig. 4.48).

În hipertrofia *ventriculară dreaptă* bucla QRS este orientată spre dreapta și ventral. În plan frontal este orientată spre dreapta ventral și în sens orar ; în plan sagital este orientată ventral, este îngustă și de sens orar sau largă și de sens antiorar ; în plan orizontal este largă (complex QRS amplu în V_1, V_2) orientată spre dreapta și are sens orar. Bucla T este orientată spre stînga și dorsal, uneori cranian (T negativ în D_3, V_1, V_2). Deplasarea T-ului în afara buclei QRS este cu atît mai mare cu cît ventriculul este mai hipertrofiat.

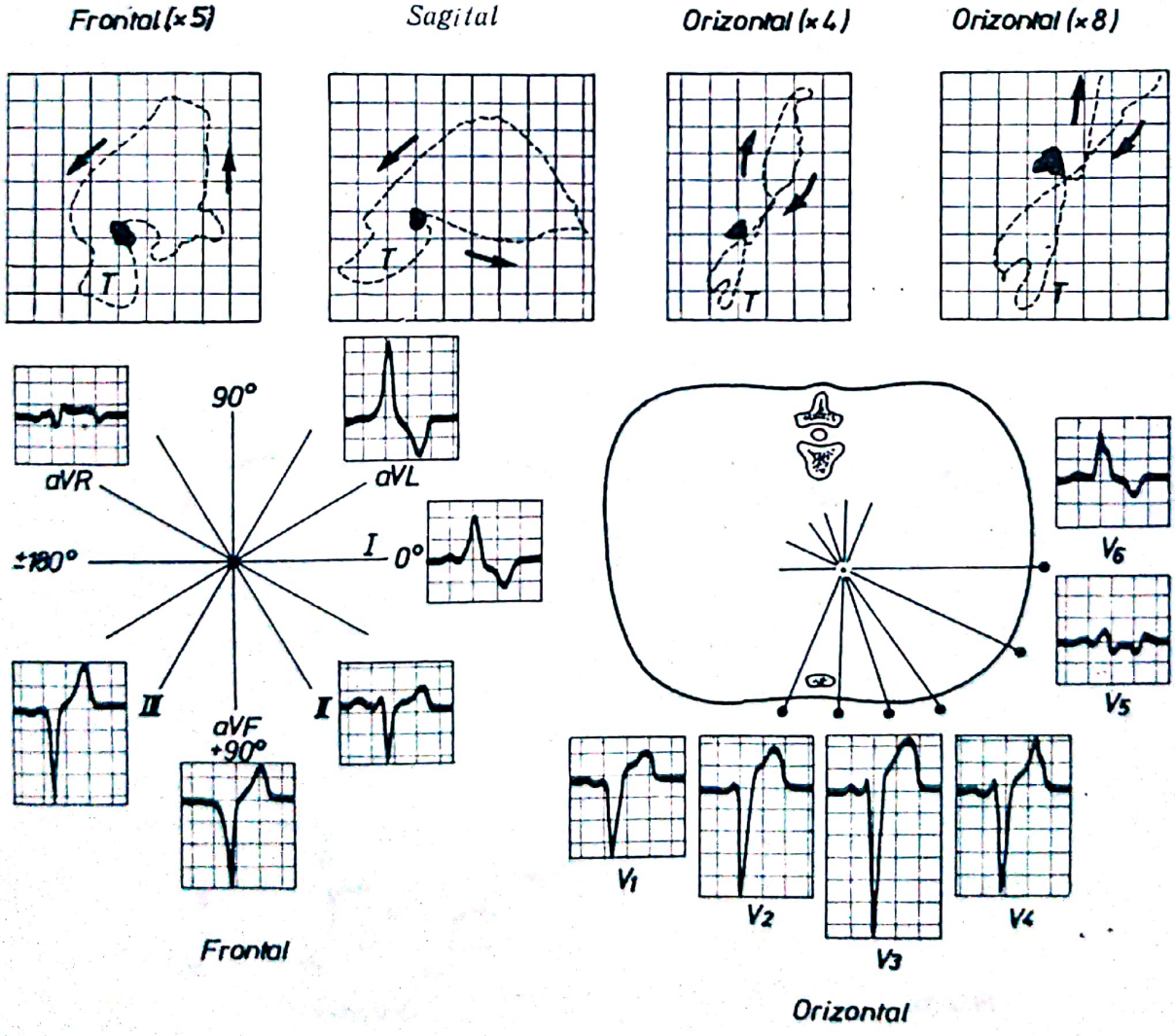


Fig. 4.49. Vectocardiograma în bloc de ramură stîngă.

Vectocardiograma în blocurile de ramură. În blocul de ramură *stîngă* bucla QRS este mult orientată spre stînga și dorsal, moderat cranial și foarte largă. În plan frontal este orientată spre stînga, cranial are un sens antiorar; în plan sagital este orientată dorsal și cranial cu sens orar; în plan orizontal este orientată spre stînga și dorsal cu sens orar. Viteza de desfășurare a buclei este moderat încetinită în porțiunea mijlocie și foarte lentă în porțiunea terminală unde apar neregularități. Bucla QRS se închide la punctul „0" cu întîrziere (fig. 4.49).

În blocul de ramură *dreaptă* se remarcă o buclă QRS cu două porțiuni distincte atît în ce privește viteza de desfășurare cît și de orientare spațială. Bucla QRS largă este îndreptată la început spre stînga, iar porțiunea ei terminală este îndreptată spre dreapta și ventral. Bucla T este în interiorul buclei QRS.

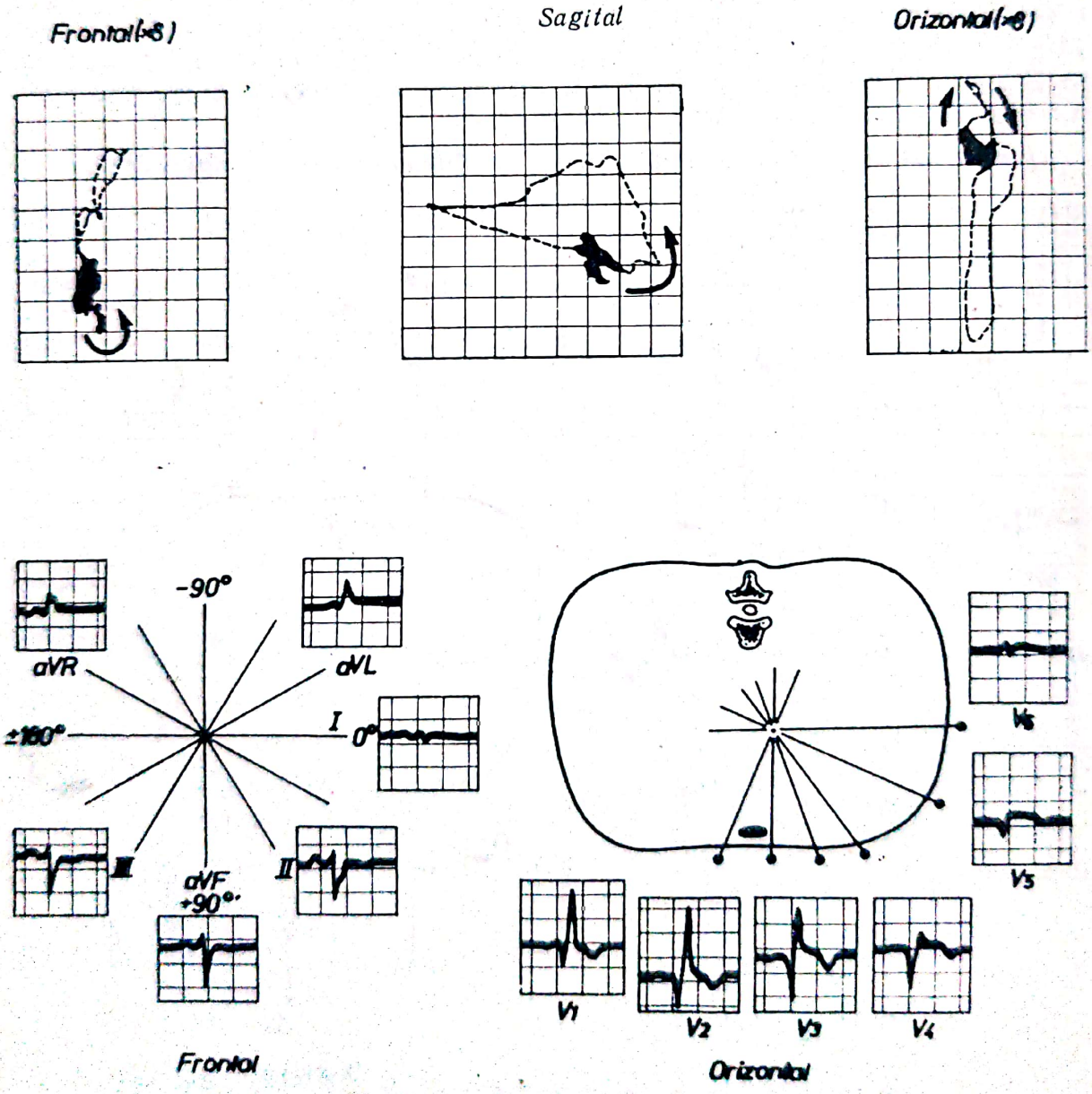


Fig. 4.50. Vectocardiograma în infarct anterior.

Scanned with OKEN Scanner

Vectocardiograma în infarctul de miocard. Bucla vectorială prezintă modificări ale poziției din cauza deficitului de masă și de potențial al teritoriului cu infarct, inversării în unele teritorii a sensului de desfășurare a buclei, și alterării de formă a acesteia.

În infarctul anterior, bucla QRS are prima porțiune orientată spre dreapta (Q_1), ventral și caudal. În plan frontal are sens antiorar ; în plan sagital este orientată dorsal, cranial și are sens antiorar ; în plan orizontal este deviată spre stînga, dorsal și are sens orar. Bucla T începe mult ventral, rămîne orientată ventral și caudal, uneori foarte alungită în infarctele recente, mică și rotundă în infarctele vechi ; nu pornește din același punct cu bucla QRS. Bucla ST (a deformării monofazice) este în plan frontal la început spre dreapta și caudal, apoi dorsal, cranial și ventral (fig. 4.50).

În infarctul posterior, porțiunea inițială a buclei QRS este îndreptată ventral, apoi spre dreapta, dorsal și cranial, avînd o formă bizară (fig. 4.51).

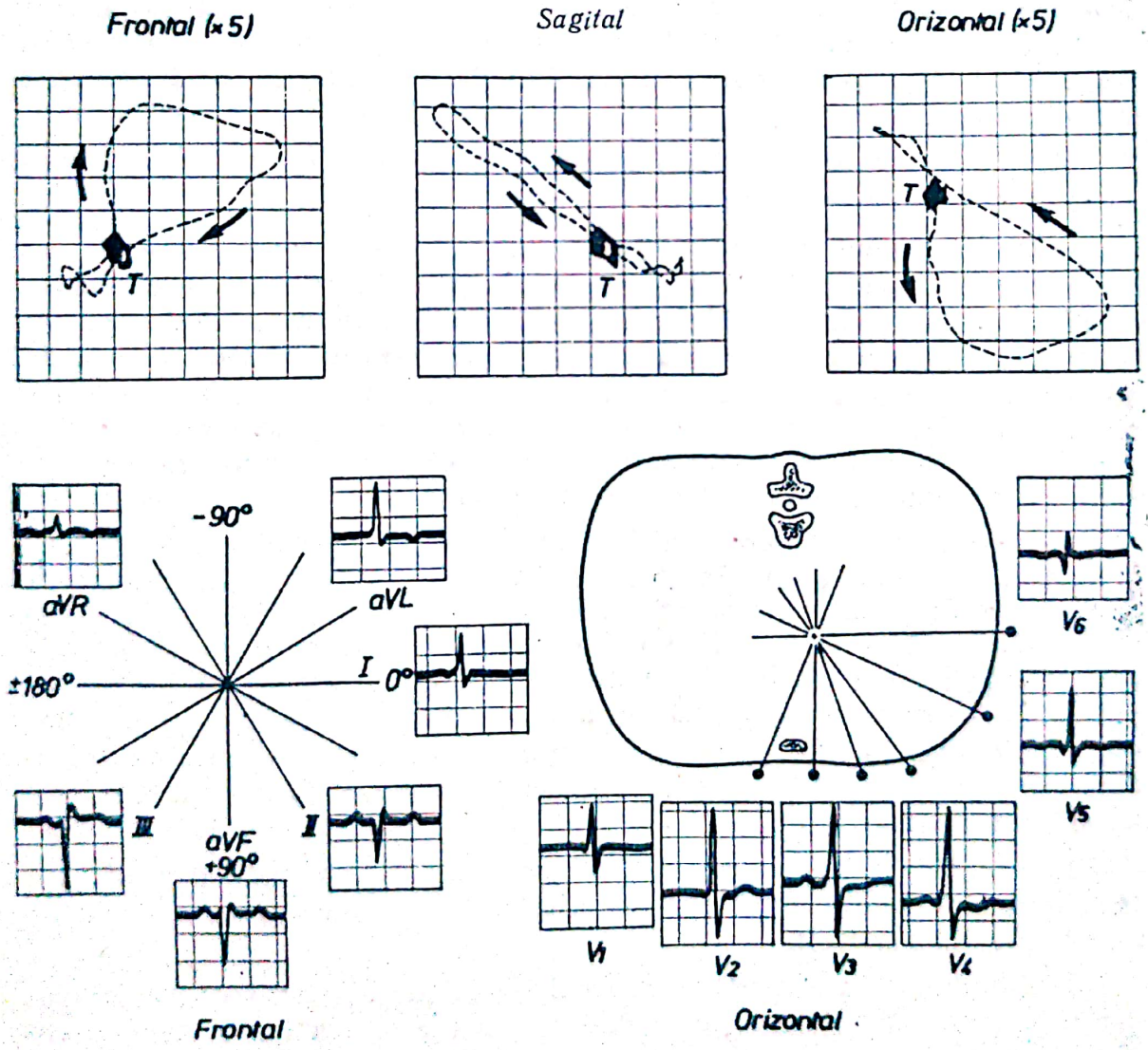


Fig 4.51. Vectocardiograma în infarctul postero-inferior.

Scanned with OKEN Scanner

Fonocardiografia reprezintă o metodă complementară cu ajutorul căreia se înregistrează grafic zgomotele inimii, produse în cursul unui ciclu cardiac.

Oricît de prețioasă, ea nu se substituie ascultației cardiace.

Într-o fonocardiogramă se cercetează : sediul zgomotului determinat cu ajutorul electrocardiogramei de reper ; durata fenomenului acustic, intensitatea zgomotului, frecvența oscilațiilor pe secundă (zgomotele cu tonalitate înaltă au o frecvență mai mare, iar cele cu tonalitate joasă au o frecvență mai mică).

Zgomotele inimii. Zgomotul I marchează începutul sistolei mecanice a inimii, apare la 0,02—0,05 sec. după începutul activității electrice ventriculare (unde Q sau R) și are o durată de 0,12—0,14 sec. (fig. 4.52 și 4.53).

Acest zgomot este format din trei subdiviziuni : porțiunea inițială (constituită din două sau trei vibrații de amplitudine redusă, cu o frecvență joasă), porțiunea centrală sau principală (formată din două componente) și o porțiune terminală (vibrații descrescînde care aduc traseul la linia de repaus).

Amplitudinea zgomotului I este mai mare la orificiul mitral decît la focarele pulmonare și aortice.

Primul zgomot prezintă vibrații mai rapide și mai ample la cei cu peretele toracic subțire, în sindromul hiperchinetic, stenoza mitrală și hipertensiunea arterială. Devine mai puțin amplu la emfizematoși, în cazurile de revărsat pericardic, în insuficiența mitrală, în colaps, afecțiuni miocardice severe, mai ales în infarctul miocardic. Dedublarea zgomotului I apare atît la sănătoși cît și la bolnavi cu sau fără afecțiuni cardiace și se explică prin asincronism în închiderea valvelor atrio-ventriculare și în contracția ventriculilor.

— Zgomotul II marchează sfîrșitul sistolei mecanice ventriculare și constă dintr-un grup vibrator superior ca frecvență și amplitudine zgomotului I ; se situează la sfîrșitul sau în porțiunea terminală a undei T. Durata este 0,06—0,12 sec., are amplitudinea maximă la focarele ascultatorii de la baza inimii. Acest zgomot este format din trei grupe vibratorii (vibrații de amplitudini mici produse de vîrtejuri care preced închiderea valvelor, vibrații de amplitudine mare produse de închiderea valvelor semilunare și vibrații finale produse de deschiderea valvelor atrio-ventriculare).

În condiții normale zgomotul II este mai intens decît primul zgomot, datorită poziției valvelor semilunare mai apropiate de peretele toracic (fig. 4.52 și 4.53).

Dedublarea se întîlnește la normali ca și în boli cardiace sau extracardiace prin asincronism în închiderea valvelor aortice și pulmonare (fig. 4.54).

Scanned with OKEN Scanner

Zgomotul III se înscrie sub forma unui grup vibrator protodiastolic, cu o durată de 0,04—0,06 sec. Are frecvență joasă, amplitudine mică și se accentuează în cursul expirației.

Zgomotul IV sau zgomotul atrial reprezintă un grup vibrator produs prin contracția normală a atriilor ; se înregistrează la copiii cu perete toracic subțire sau în condiții patologice, cum ar fi disociația atrio-ventriculară, ritmul nodal inferior, flutterul atrial.

Pe lîngă modificările prezentate mai sus, fonocardiograma poate ilustra fenomene acustice suplimentare, sub formă de clacmente și clicuri, sufluri, uruituri și galopuri.

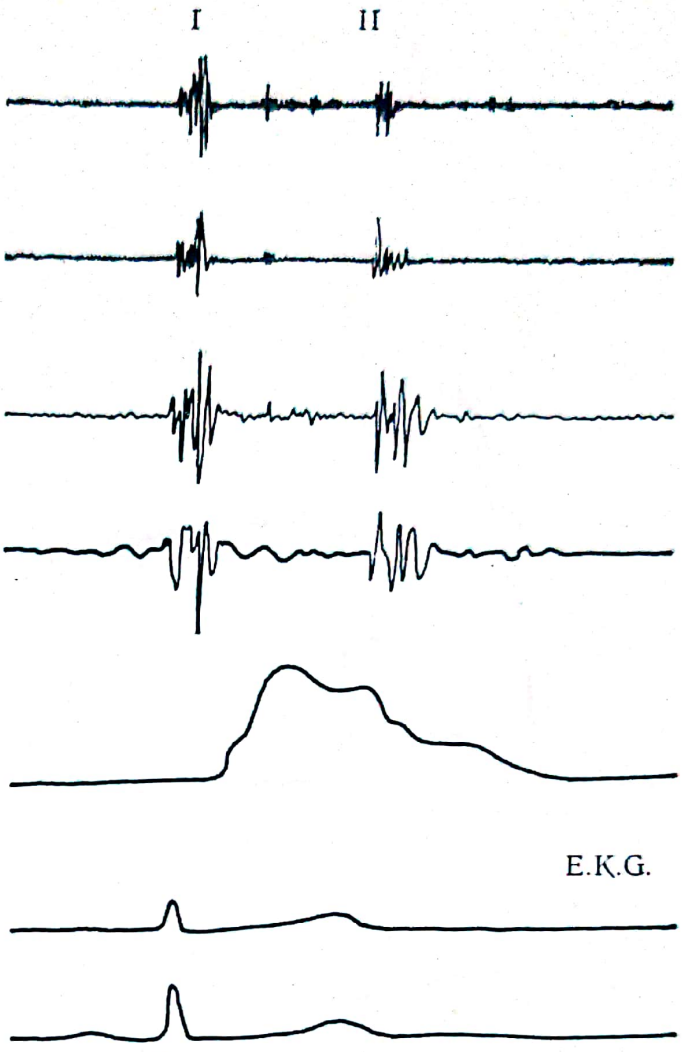


Fig. 4.52. Fonocardiograma normală.

— Clacmente și clicuri se înregistrează ca accidente vibratorii suplimentare, de frecvență medie și durată scurtă.

Clicul sistolic apare în condițiile unei dilatații a aortei sau a arterei pulmonare, în aderențe pleurale, pericardiace, în afecțiuni valvulare, hipertensiune arterială, infarct de miocard.

Clicul diastolic (5—6 vibrații de amplitudine și frecvență mare cu o durată de 0,06—0,10 sec. la începutul diastolei) se întîlnește în calcificări ale pericardului.

Clacmentul de deschidere al valvulei mitrale, un element prețios pentru diagnosticul de stenoză mitrală este format din 1—4 vibrații cu o durată de 0,01—0,04 sec. și amplitudine mare. Survine la sfîrșitul perioadei de relaxare izometrică, atunci cînd se produce deschiderea valvelor atrio-ventriculare.

Suflurile cardiace reprezintă anomalii sonore, de durată mai lungă, formate din vibrații cu frecvențe variate care pot fi sistolice sau diastolice.

— Suflurile sistolice pot ocupa întreaga sistolă sau numai o porțiune a acesteia : protosistolice, mezosistolice și telesistolice.

Din punct de vedere morfologic se disting sufluri sistolice : *rombice* (stenozele și insuficiențele valvulare sigmoide în defectul atrial) printr-un mecanism de stază pulmonară relativă ; în insuficiența mitrală

Scanned with OKEN Scanner

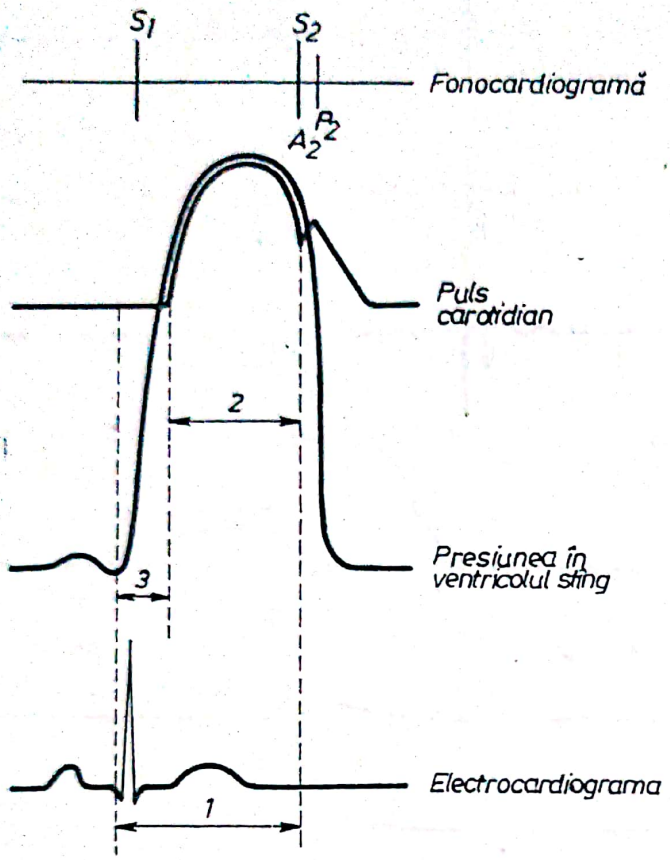


Fig. 4.53. Schemă reprezentînd zgomotele cardiace normale în raport cu electrocardiograma și mecanocardiograma.

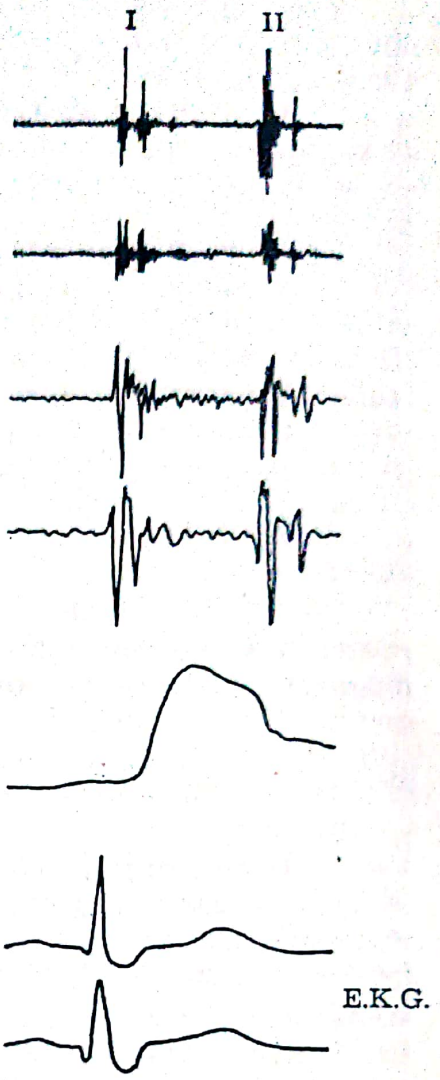


Fig 4.54. Dedublarea ambelor zgomote.

sau tricuspidă ; în *bandă* (în insuficiențele atrio-ventriculare, în defectul septal ventricular), *rombice crescendo* (coarctația de aortă, fistule atrio-venoase), rombice *descrescendo* (în stări hiperkinetice, sindromul Eisenmenger etc.) (fig. 4.55).

Suflurile diastolice : uruitura diastolică (suflul diastolic apexian) din stenoza mitrală apare pe fonocardiogramă format din vibrațiile neregulate, repartizate în grupe, dar în ansamblu cu amplitudine descrescîndă și durată variabilă. Începe la 0,12—0,17 sec. după oscilația inițială a celui de-al doilea zgomot (fig. 4.56).

La bolnavii cu ritm sinusal, uruitura se termină cu rulmentul presistolic (suflu presistolic apical) care se înscrie sub formă de 1—4 vibrații fine, regulate, crescînde, ce încep la sfîrșitul undei P și preced unda Q cu 0,06—0,08 sec. ; suflul presistolic are o durată de 0,08—0,12 sec.

Suflul diastolic al insuficienței aortice se înscrie ca un grup vibrator imediat după S_2 de amplitudine foarte mică, descrescîndă (fig. 4.57).

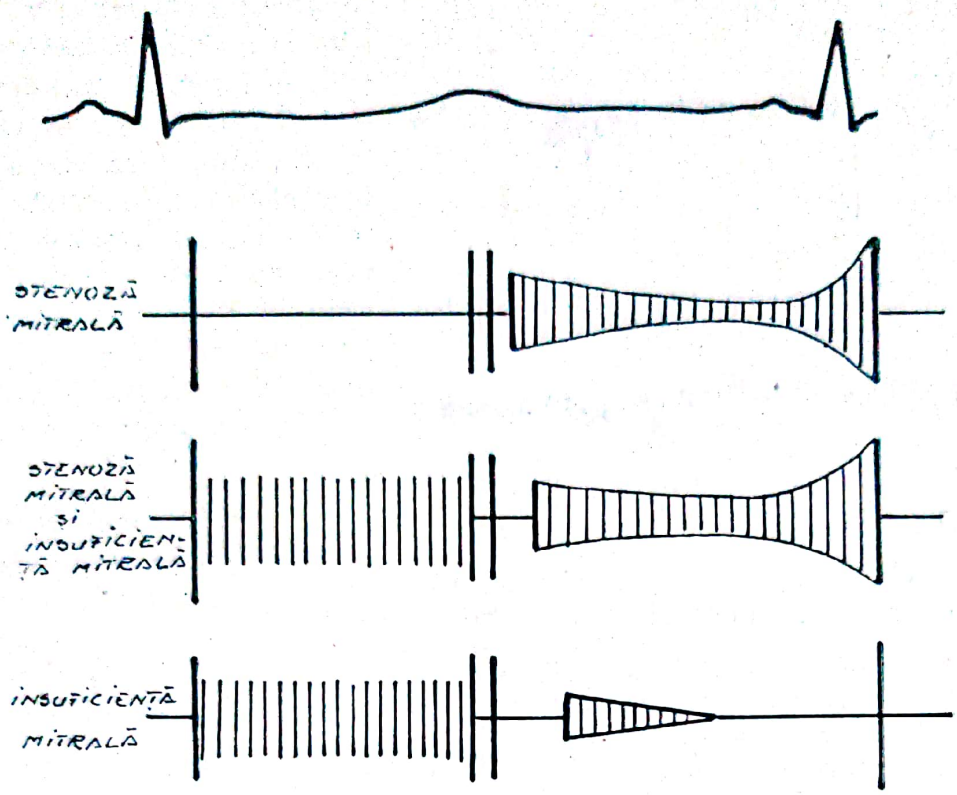


Fig. 4.55. Aspecte morfologice ale suflurilor cardiace.

Fig. 4.56. Fonocardiograma în stenoza mitrală.

Scanned with OKEN Scanner

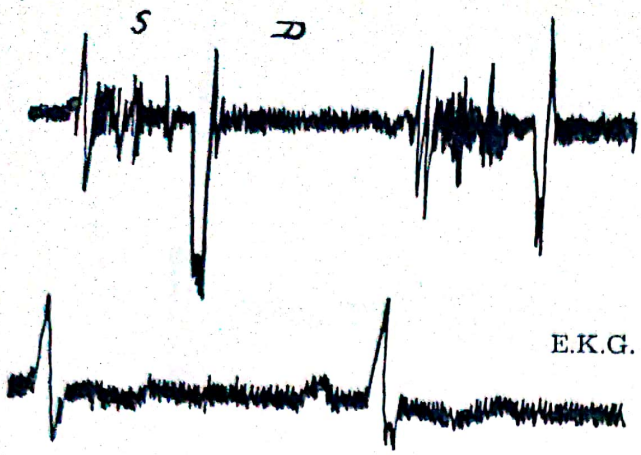


Fig. 4.57. Fonocardiograma în insuficiența aortică (S = sistolic ; D = diastolic).

Sulful continuu sistolo-diastolic este caracteristic pentru persistența canalului arterial, fistulă arterio-venoasă, sau în ruptura unui anevrism al arterei aorte în artera pulmonară. Suflul sistolic este intens, cu vibrații crescînde care acoperă S_2 și se continuă fără interval cu vibrații diastolice descrescînde. Maximum de vibrații se înscriu la nivelul undei T.

Frecătura pericardiacă este în general mezosistolică, rareori mezodiastolică. Este constituită din grupe vibratorii cu o durată de 0,04—0,08 sec. de periodicitate și amplitudine mare.

Zgomotul de galop este un ritm în trei timpuri care rezultă din apariția în cursul diastolei a unui al treilea zgomot patologic. Zgomotul de galop este un semn de insuficiență a miocardului ventricular și traduce o umplere bruscă a unui ventricul cu pereții flasci. Durata zgomotului de galop este între 0,04—0,015 sec. După mecanismul său de producere, zgomotul de galop poate fi presistolic, protodiastolic și galop de sumație.

Galopul atrial sau presistolic începe la sfîrșitul undei P pe electrocardiogramă, sau la 0,01—0,02 sec. după sfîrșitul undei P și este contemporan cu accidentul „a" pe jugulogramă. Durează 0,04—0,09 sec. Apare pe fonocardiogramă la 0,08—0,012 sec. înaintea începutului primului zgomot de care este despărțit printr-un scurt interval. El dispare în cursul fibrilației și flutterului atrial. Se datorește incapacității mușchiului ventricular deficient de a se adapta la presiunea exercitată de unda sanguină din timpul sistolei atriale.

Galopul ventricular sau protodiastolic survine la începutul diastolei, în faza de umplere rapidă a ventriculului. Se situează la 0,12—0,16 sec. după începutul S_2. Are durată de 0,05 sec., frecvență joasă și amplitudine moderată. Ca și galopul atrial, galopul ventricular reprezintă exagerarea unui zgomot fiziologic (III) în condiții patologice de slăbire accentuată a mușchiului ventricular.

Galopul de sumație : rezultă din suprapunerea galopului presistolic cu cel protodiastolic. Reprezintă sumarea a două zgomote patologice și evidențierea lor mai bună în condiții de tahicardie prin scurtarea diastolei. Galopul de sumație survine la 0,11—0,18 sec. după începutul celui de-al doilea zgomot, are o durată de 0,04—0,06 sec. și este sincron undei P de pe electrocardiogramă.

Se semnalează că folosind microfonul sondă se obțin fonocardiograme esofagiene, intracavitare și intravasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul unor aparaturi speciale se pot obține trasee fonocardiografice cu caracter particular denumite „rectificate", integrate sau logaritmice care reprezintă variante fizico-matematice ale înregistrărilor curente.

CATETERISMUL CARDIAC

Cateterismul cardiac este o metodă complexă de investigație care, cu toate că se bucură de o mare valoare exploratorie, rămîne rezervată unor unități de strictă specialitate.

Metoda constă în introducerea unui cateter pe cale venoasă sau arterială în cavitățile inimii sau ale vaselor mari sub control radiologic.

Cu ajutorul cateterismului cardiac pot fi precizate diverse modificări anatomice cardiace, șunturi intravasculare ; de asemenea se obțin valori ale curbelor de presiune, se pot recolta eșantioane de sînge pentru determinarea conținutului de O_2 și CO_2. Pe baza datelor de presiune și oximetrie pot fi calculați o serie de parametri hemodinamici : debitul cardiac și coronarian, rezistența din mica și marea circulație, ariile orificiilor valvulare, gradul de insuficiență sau stenoză etc. și pot fi făcute studii privind metabolismul fibrei miocardice.

Cateterismul inimii drepte și al circulației pulmonare este relativ simplu și lipsit de riscuri ; cateterul este introdus într-o venă la nivelul plicii cotului (după descoperire chirurgicală în condiții de sterilitate).

Pentru explorarea inimii stîngi se folosește : cateterismul arterial care constă în abordarea cavităților stîngi ale inimii prin aortă ; abordarea directă a atriului stîng pe cale traheobronșică ; transtoracică (prin puncționarea directă a atriului stîng sau ventriculului stîng) ; calea transseptală, prin cateterizarea inimii drepte și apoi străpungerea septului interventricular.

Valorile presionale normale înregistrate prin cateterismul cardiac se prezintă ca în tabelul nr. IV.3.

Tabelul nr. IV. 3

Valorile normale ale presiunilor obținute prin cateterism cardiac

	Presiune sistolică mm Hg	Presiune diastolică mm Hg	Presiune medie mmHg
A.D.	4—6	—2+2	2—4
V.D.	22—30	0—2	—
A.P.	22—30	7—12	13—18
Capilar pulmonar	8—12	4—8	6—10
A.S.	6—8	0—2	—
V.S.	100—140	0—2	—

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul curbelor de presiune. Curba presiunii în *atriul drept* este formată din două grupe de unde pozitive, separate prin depresiuni pronunțate : prima grupă este pre- și protosistolică în raport cu sistola ventriculară corespunzînd undelor „a" și „c" din pulsul venos, a doua grupă este telesistolică și protodiastolică și corespunde cu unda „v" din pulsul venos.

La nivelul *atriului stîng* se obțin curbe asemănătoare : unda „a" corespunde sistolei atriale, unda „c" se datorește închiderii valvulelor tricuspide, respectiv bicuspide. Căderea maximă sistolică corespunde depresiunii „x" din pulsul venos, iar unda „v" exprimă sfîrșitul revoluției cardiace.

Curba presiunii în ventriculul drept prezintă în faza de umplere rapidă un traseu ascendent, apoi are tendință de orizontalizare și la sfîrșitul diastolei un mic accident ascendent, datorită sistolei atriale. Urmează o ascensiune verticală care corespunde fazei de contracție izometrică a ventriculului — un mic platou și apoi o pantă descendentă bruscă în faza de relaxare izometrică (sfîrșitul sistolei ventriculare) (fig. 4.58). În *ventriculul stîng* curba de presiune prezintă aceeași morfologie cu cea din ventriculul drept — valoarea presiunilor fiind diferită.

Curba de presiune la nivelul arterelor pulmonare se aseamănă cu cea din aortă și carotidă, cu deosebirea că scăderea presiunii este mai rapidă datorită velocității mai mari a undei sanguine și distensibilității mai mari a arterei pulmonare (prezintă o ascensiune bruscă corespunzătoare sistolei, urmată de o coborîre lentă a traseului, pe care se înscriu unde diastolice. Curba presiunii din *capilarele pulmonare* este caracterizată prin două unde pozitive, datorită sistolei atriale și jetului pulmonar (fig. 4.59).

Curbe de presiune patologice. În fibrilația atrială dispare accidentul „a" produs de sistola atrială, în insuficiența tricuspidă accidentul „c", care corespunde închiderii valvulelor tricuspide, devine amplu datorită regurgitării ventriculare ; în pericardita constrictivă, traseul capătă aspect de W, cu valori presionale mari și diferențială crescută .

În atriul stîng curbele de presiune anormale sînt, în linii mari, asemănătoare cu cele din atriul drept în aceleași condiții patologice.

Afecțiunile valvulare mitrale prezintă curbele de presiune cu aceleași caracteristici ca și în afecțiunile valvulare tricuspidiene. În insuficiența cardiacă stîngă, undele „a" și „v" sînt înalte, depresiunea sistolică nu ajunge la punctul „0", iar față de unda P din electrocardiogramă unda survine mai rapid decît în condiții normale.

În stenoza mitrală, stenoza pulmonară (tetralogia Fallot, complexul Eisenmenger) apar creșteri anormale ale presiunii sistolice intraventriculare drepte.

În pericardita constrictivă, fibroelastoza endocardică, amiloidoza miocardică și fibroza miocardică difuză crește mult presiunea în a doua jumătate a diastolei, încît se produce un platou telediastolic.

Hipertensiunea arterială se caracterizează printr-o curbă sistolică înaltă și ascuțită ; odată cu instalarea insuficienței cardiace crește și presiunea intraventriculară la începutul diastolei.

Scanned with OKEN Scanner

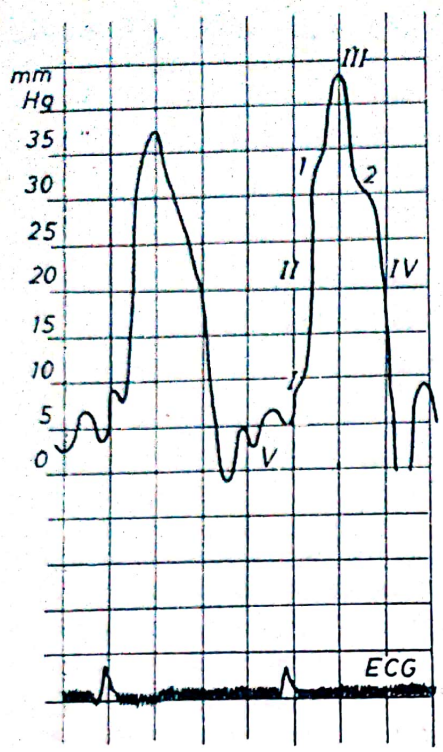


Fig. 4.58. Curbă de presiune normală în ventriculul drept.

1. faza de mulare ; II. faza de punere în tensiune (contracție izometrică) ; III. faza de golire ; IV. faza de relaxare izometrică ; V. diastolă.

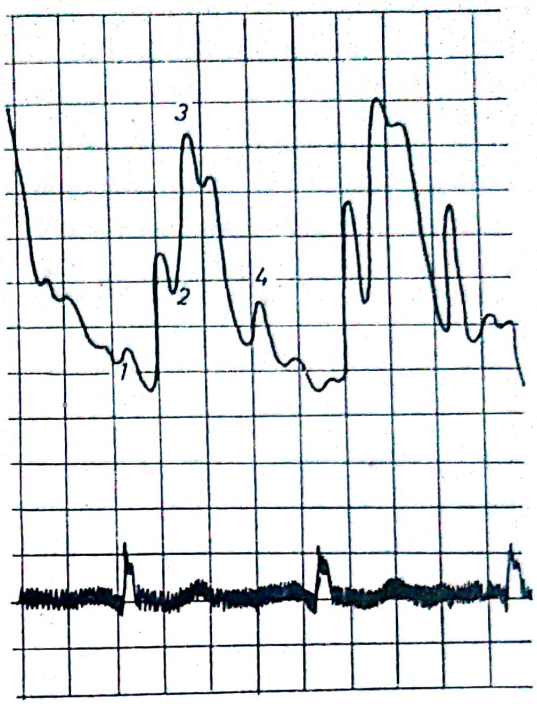


Fig. 4.59. Curba de presiune normală în artera pulmonară.

1. preunda ; *2.* inciziune dată de vibrația valvulelor sigmoide la deschiderea lor ; *3.* unda principală ; *4.* inciziune și unda dicrotă.

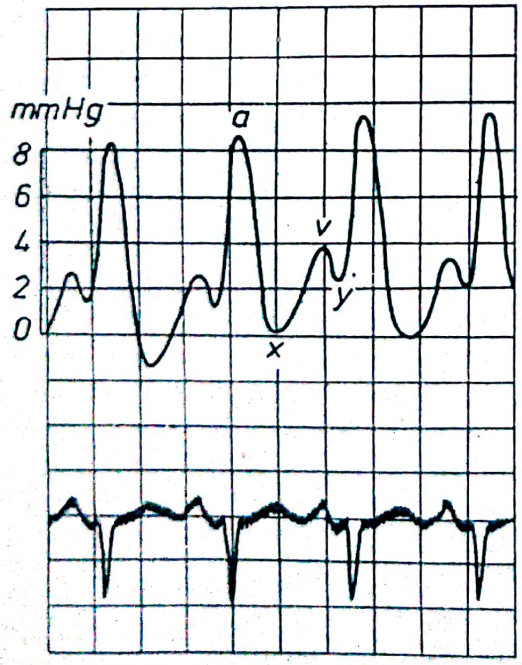


Fig. 4.60. Curbă de presiune în atriul drept în cazul unei stenoza pulmonare.

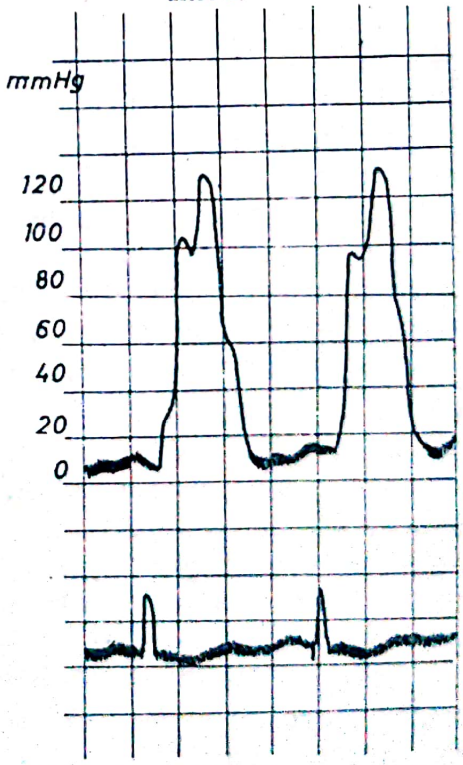


Fig. 4.61. Curbă de presiune în ventriculul drept în cazul unei stenoze pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

În infarctul miocardic, faza de golire ventriculară este mai scurtă, vîrful curbei sistolice mai rotunjit, perioada de punere în tensiune mai ridicată, fără a fi prelungită.

În stenoza pulmonară curba de presiune pulmonară este complet deformată, turtită, cu multiple unde mici, cauzate de vibrațiile neuniforme ale curentului sanguin ; în hipertensiunea pulmonară lipsește de multe ori unda dicrotă (fig. 4.60, 4.61).

Modificări importante de presiune și formă se întîlnesc la nivelul capilarelor pulmonare în cazul valvulopatiilor mitrale, cît și într-o serie de afecțiuni cronice pulmonare.

ALTE METODE DE EXPLORARE

Echocardiografia reprezintă o metodă de explorare bazată pe înregistrarea ultrasunetelor reflectate la nivelul cordului, prin intermediul unor transductori cu cristal piezoelectric așezați pe peretele toracic. Ecourile captate sînt convertite în energie electrică, amplificate și expuse pe un ecran osciloscopic. Acestea apar ca niște linii verticale sau puncte mișcătoare care descriu unde în deplasarea lor verticală.

Într-un prim timp se identifică ecoul valvulei mitrale, după care se orientează transductorul în diferite axe pentru a se recunoaște ecoul valvulelor aortice tricuspide și pulmonare.

Se folosesc, ca repere pentru examenul echocardiografic, înregistrarea pulsului carotidian, a fonocardiogramei și a electrocardiogramei.

Echocardiograma valvulei mitrale normale înscrie două deflexiuni pozitive (A, E) și două negative (C, D). Accidentul pozitiv (A) corespunde contracției auriculare și umplerii ventriculare active ; de amplitudine mică, survine după activitatea undei P. Accidentul A este urmat de o pantă descendentă pînă la un punct decliv concomitent cu zgomotul I de pe traseul fonocardiografic și care traduce închiderea valvulei mitrale. Unda A crește în amplitudine cînd intervalul P-R este evident scurtat, scade în ritmul nodal și în blocurile atrio-ventriculare și nu se înregistrează în fibrilația atrială.

Unda „C“ survine sincron, cu primul zgomot sau la 0,02 sec. după acesta și reprezintă mișcarea de închidere a valvulelor ventriculului stîng în timpul contracției volumetrice.

În timpul sistolei ventriculare traseul rămîne orizontal sau foarte ușor oblic în sus „D“. După zgomotul II curba echografică sau urcă rapid pînă la punctul „E“ (deschiderea maximă a valvulei mitrale) apoi curba coboară și descrește în timpul fazei de umplere ventriculară pînă cînd survine din nou un accident atrial „A“ (fig. 4.62).

Amplitudinea curbei echocardiografice în condiții normale este cuprinsă între 20 și 30 mm, iar viteza pantei descendente în timpul fazei de umplere ventriculară normal este între 75—140 mm/sec.

Cea mai caracteristică modificare patologică se apreciază în stenoza mitrală (fig. 4.63), unde morfologia curbei este în platou înclinat cu

Scanned with OKEN Scanner

dispariția dublului vîrf. Viteza curbei în faza de umplere ventriculară este diminuată (20 mm/sec.), iar amplitudinea variabilă în valvulele necalcificate și scăzută constant în condiții de valvule calcificate.

În insuficiența mitrală dimpotrivă amplitudinea și mai ales viteza sînt crescute. În boala mitrală se înscrie o pantă de umplere diastolică cu viteză inițială rapidă urmată de un platou. De un prețios ajutor este echocardiografia în pericardita lichidiană. Între ecoul peretelui cu mișcări normale și ecoul puternic al suprafeței de separare pericard-plămîn apare un spațiu lipsit de ecouri, reprezentat de exsudatul pericardic.

Echografia mai este folosită în evaluarea cardiopatiilor congenitale, a trombozelor atriale, în studiul funcțional al miocardului ventricular etc.

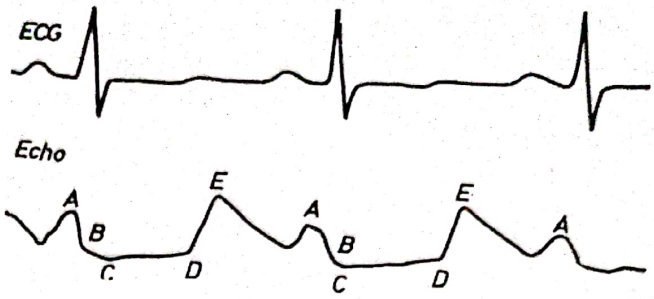


Fig. 4.62. Echocardiograma normală.

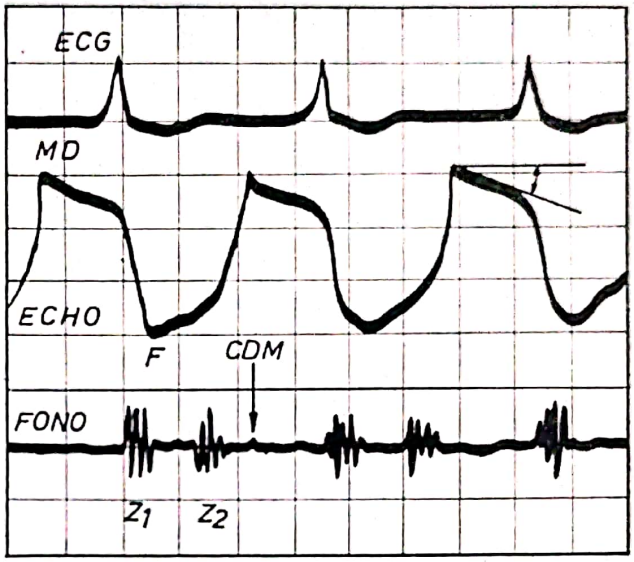


Fig. 4.63. Echocardiograma în stenoza mitrală (M.D. = deschiderea mitralei CDM = = clacmentul de deschidere ale mitralei.

Apexocardiograma (cardiograma ventriculului stîng) înregistrează mișcările vîrfului inimii, corespunzînd în cazurile obișnuite, activității mecanice a ventriculului stîng. Se compune din următoarele unde :

Unda „A", o mică undă pozitivă, care reprezintă umplerea ventriculară dată de contracția atrială, se situează la 0,01—0,03 secunde înaintea complexului QRS pe electrocardiogramă și coincide cu zgomotul 4 de pe fonocardiogramă. Amplitudinea undei „A" reprezintă 10% din amplitudinea totală a traseului ; ea crește în stenoza aortică, insuficiența ventriculului stîng, galopul presistolic, datorită creșterii presiunii telediastolice a ventriculului stîng. Urmează o incizură „C" care marchează debutul contracției ventriculului stîng, apoi o mică incizură „DC" care corespunde debutului carotidogramei și apoi o undă sistolică compusă : dintr-o pantă ascendentă, rapidă, corespunzătoare contracției izometrice, un vîrf sistolic „E" care coincide cu deschiderea sigmoidelor aortice, ce marchează debutul ejecției ventriculare, urmat de o mică deflexiune negativă ce se continuă cu o undă în platou „H", începutul relaxării izometrice, iar în final o pantă descendentă, a cărei limită inferioară este reprezentată de un punct „0" (vîrf diastolic care coincide cu deschiderea valvulei mitrale). Din punctul „0" pornește o nouă undă a

Scanned with OKEN Scanner

cărei pantă ascendentă se termină în punctul „F", sincron cu zgomotul 3 ; unda de umplere rapidă. Unda „F" este amplă în insuficiența mitrală (supraumplerea diastolică a V.S.) și mică în stenoza mitrală. Între punctul „F" și începutul undei „a" se situează unda de umplere lentă (fig. 4.64).

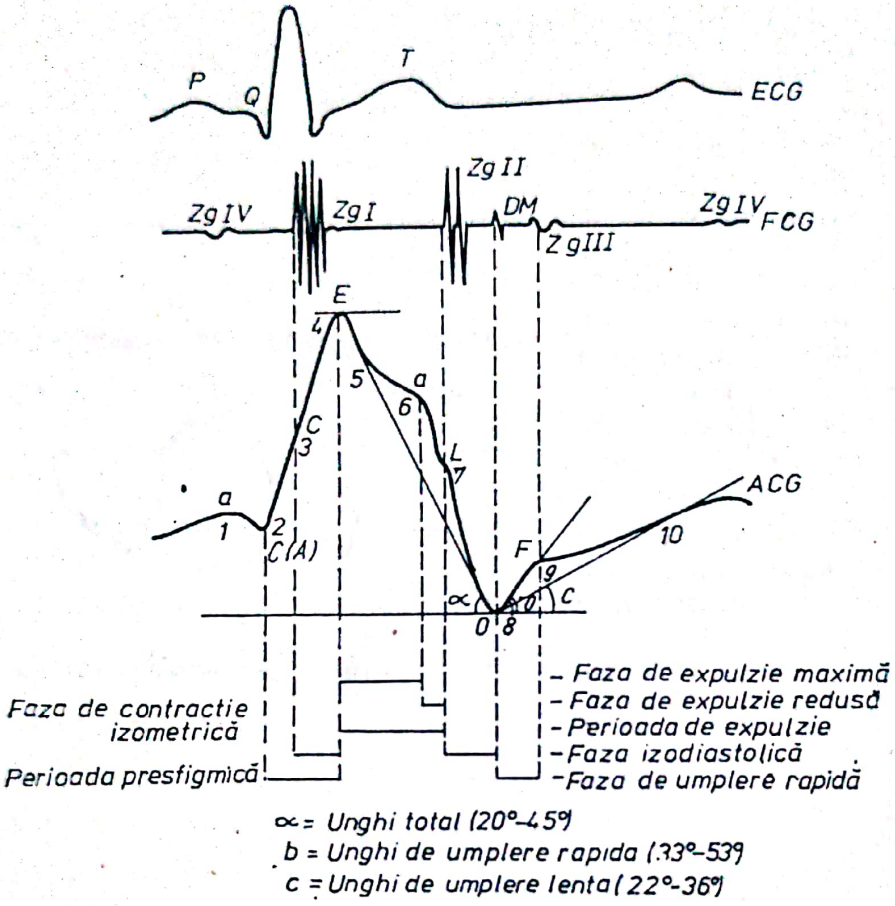


Fig. 4.64. Apexocardiogramă simultană cu traseu ECG și FCG.

Carotidograma, sfigmograma cu cea mai mare utilitate practică, se compune din două unde principale pozitive. Curba începe printr-o ascensiune sistolică care durează 6—12 sutimi de secundă și care corespunde șocului transmis de contracția ventriculului stîng în timpul ejecției ventriculare. Începutul pantei ascendente marchează deschiderea valvulelor aortice și începutul perioadei de golire „E".

Traseul carotidogramei se modifică în funcție de leziunile valvulare aortice, de volumul debitului sistolic, de rezistența periferică, de starea anatomică a pereților vaselor arteriale sau de prezența unui obstacol în scurgerea sanguină (tromboze, compresii) (fig. 4.65).

Flebograma jugulară exprimă graficul pulsului venei jugulare, tradus prin trei unde pozitive (a, c, v) datorite modificărilor de presiune și volum din atriul drept și două unde negative (x, y) (fig. 4.66).

Orice modificare diastolică a inimii drepte poate avea repercusiuni asupra jugulogramei. Tulburările de ritm prin asincronism atrio-ven-

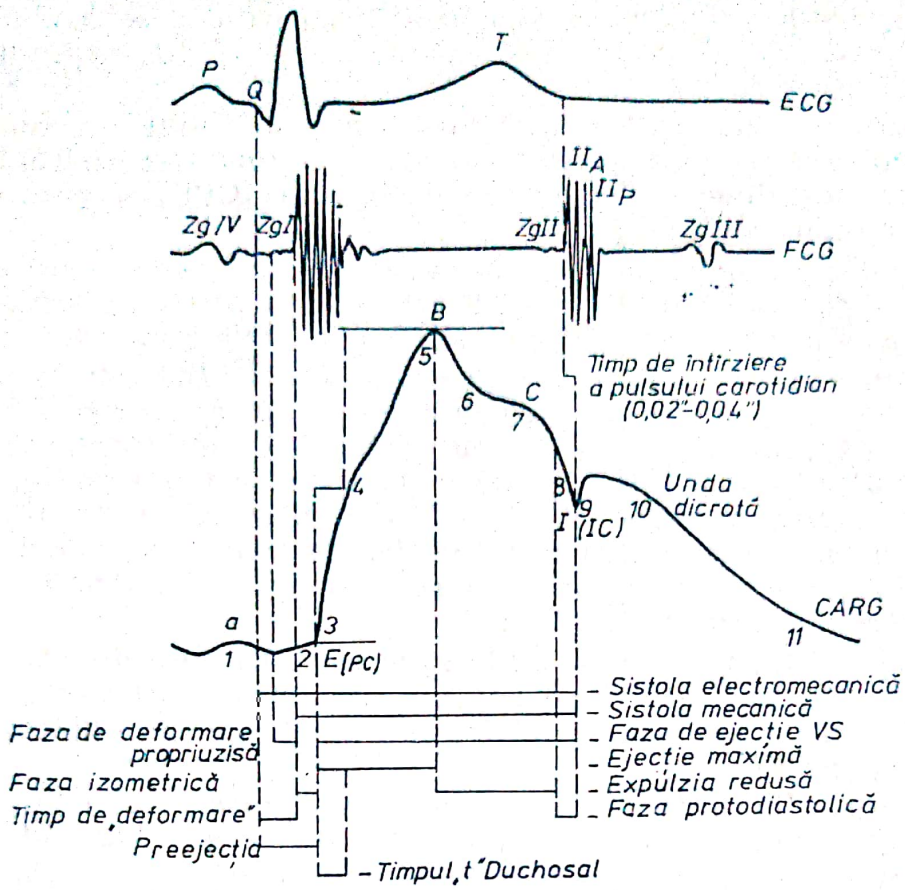


Fig. 4.65. Reprezentarea schematică a carotidogramei simultan cu un traseu ECG și FCG.

tricular (fibrilație, flutter, bloc atrio-ventricular etc.), stenoza tricuspidă, hipertensiunea pulmonară, insuficiența cardiacă dreaptă, pericardita constrictivă etc., se însoțește de modificări ale jugulogramei.

Metodele radiologice și-au demonstrat utilitatea lor, atît cele de rutină (radioscopie, ortocardiografie, radiografii cardiotoracice de față și profil) cît și cele mai moderne : coronarografia, cineangiocardiografia selectivă (prin cateterism cu substanță de contrast injectată în cavitățile inimii), radiokimografia, electrokimografia (cu celulă fotoelectrică) etc., vin să îmbogățească și să completeze explorarea cardio-vasculară.

Metode enzimologice. Afecțiunile cardiace se însoțesc de modificări generale care au răsunet pe diverse sisteme, organe sau țesuturi ; ast-

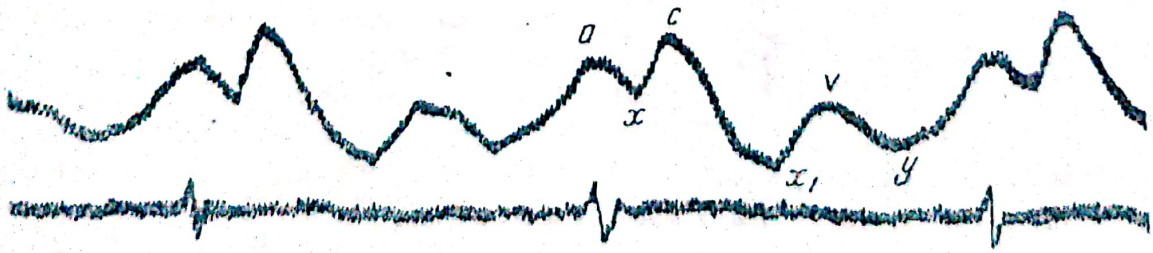


Fig. 4.66. Jugulograma normală.

fel în procesele inflamatorii și necrotice miocardice se modifică VSH, complementul seric, proteina C reactivă, nivelul fibrinogenului seric, mucopolizaharidele etc.

Pentru practica clinică cardiologică de o deosebită utilitate s-a dovedit explorarea enzimologică, mai utilizate fiind lacticodehidrogenaza (LDH) cu izoenzimele sale, creatin fosfokinaza (CPK) și glutamic-oxal-acetic-transaminaza (GOT).

Prin dozarea enzimelor serice (eventual și a izoenzimelor) se obține un raport de activitate enzimatică care comparat cu cel normal poate orienta „dezordinea enzimatică" specifică leziunii cardiace.

În infarctul de miocard zimograma serică a LDH este caracterizată prin creșterea componentelor electroforetic rapide, termostabile, LDH_1, LDH_2, ca expresie a citolizei miocardice ; (LDH_1 este identică cu hidroxibutirat dehidrogenaza HBD). Anomalia apare la 6—24 ore de la instalarea infarctului, cu valori maxime la cca 60 ore și se menține 10—14 chiar 21 de zile, după care poate reveni la normal. O extindere a procesului lezional sau o nouă infarctizare este însoțită de o ridicare a nivelului LDH cu același aspect izoenzimatic.

Urmărirea dinamică a zimogramei serice LDH, în cadrul unor baterii de teste enzimatice, constituie un test deosebit de util pentru evoluția infarctului mai ales cînd EKG este greu de interpretat (tahicardii mari, bloc de ramură).

Apariția infarctului la un pacient cu fenomene hemolitice concomitente limitează valoarea diagnosticului, deoarece eritrocitul are distribuție procentuală a izoenzimelor LDH asemănătoare miocardului.

În infarctul miocardic sever cu stare de șoc, mai ales în cel cu evoluție letală, se observă un alt tip de anomalie a zimogramei serice LDH, caracteristică fiind creșterea LDH_5 ; aceasta se datorește fenomenelor de necroză hepatică consecutivă hipoxiei.

Alături de LDH în infarctul miocardic acut apar constant creșteri mai importante ale CPK cu valori maxime la 24 ore și creșteri ale GOT cu valori maxime la 36 ore (fig. 4.67).

Zimogramele serice ale CPK și GOT furnizează elemente orientative în diagnosticul și evoluția infarctului, reprezentînd doar începutul unui mod de investigație care merită să fie extins.

Trebuie făcută însă precizarea că aceste enzime cresc și în leziuni de la nivelul altor organe (creier, rinichi, eritrocite), fapt pentru care nu li se poate conferi o specificitate în cardiologie.

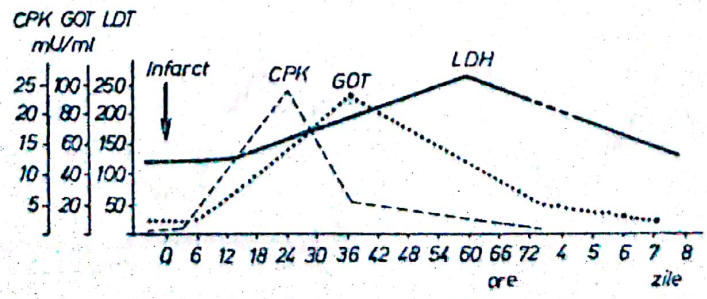


Fig. 4.67. Dinamica unor enzime serice.

Scanned with OKEN Scanner

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A CIRCULAȚIEI PERIFERICE

Explorarea funcțională a circulației periferice se adresează segmentelor : arterial, venos, capilar și limfatic.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A ARTERELOR

Prin dispoziția lor anatomică, arterele membrelor superioare și inferioare sînt ușor accesibile unor explorări funcționale, investigațiile mai complexe și delicate urmînd a se efectua în unități de strictă specialitate.

Presiunea arterială (P.A. sau T.A.) reprezintă valoarea presiunii pe care o exercită sîngele asupra pereților arteriali și este determinată de forța de contracție a ventriculului stîng, calitățile peretelui arterial și sîngelui, presiunea telediastolică în sistemul arterial și rezistența arteriolară periferică.

În practică tensiunea arterială se determină prin metode indirecte, metoda directă (puncționarea arterei și racordarea acului la un manometru) fiind laborioasă, riscantă și chiar inutilă. Metoda constă în comprimarea și decomprimarea progresivă a unei artere periferice (de ex. humerala) cu ajutorul unei manșete de cauciuc ce formează rezervorul de aer și la care este racordat un manometru. Se pompează aer în manșetă pînă la dispariția pulsului sub nivelul compresiunii după care T.A. poate fi apreciată prin metoda palpatorie, ascultatorie sau oscilatorie. Pentru *metoda palpatorie* în timp ce cu o mînă decomprimăm aerul din manșetă, cu cealaltă palpăm artera humerală sub compresiune ; în momentul cînd apare prima pulsație citim cifra la care se află coloana de Hg, și care corespunde T.A. maxime (sistolice). Pe măsură ce decomprimăm, pulsațiile devin mai puternice pentru ca la un moment dat ele să dispară, moment cînd coloana de Hg ne indică T.A. minimă (diastolică). Pentru *metoda ascultatorie* plasăm tamburul unui stetoscop biauricular pe artera humerală și la prima bătaie (pulsație) auzită, citim cifra indicată de acul manometrului, cifră ce corespunde T.A. sistolice (maxime); tensiunea diastolică va corespunde momentului cînd pulsațiile diminuă în intensitate (fig. 4.68).

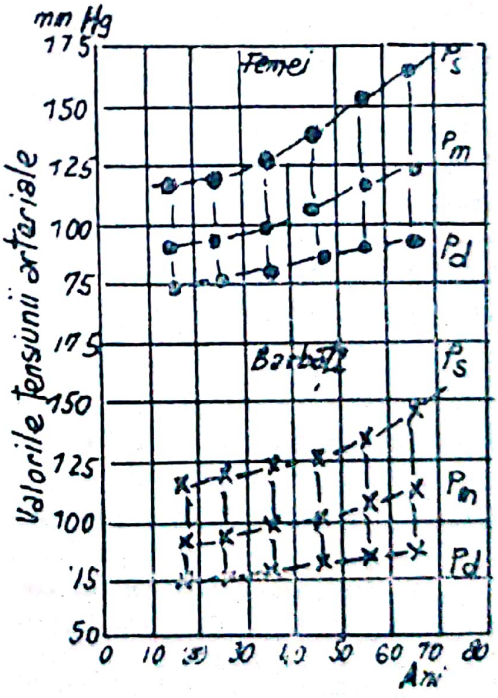


Fig. 4.68. Valorile TA în funcție de vîrstă

Cu concursul Dr. Moronescu Dumitru.

Scanned with OKEN Scanner

Metodele moderne de măsurare a presiunii arteriale vizează monitorizarea în timp a valorilor tensionale, fie direct prin cateterizarea unei artere, fie indirect, pe cale nesîngerîndă, prin dispozitive portabile care permit aprecierea T.A. în condiții de efort, emoții, repaus.

La subiectul normotensiv, adult, valorile tensionale sînt egale sau inferioare cifrelor de 150/95 mm Hg ; aceste cifre au valoare orientativă, existînd o categorie de indivizi la care cifrele 140—160 mm Hg pentru sistolică și 80—95 mm Hg pentru diastolică rămîn discutabile, ei neputînd fi încadrați cu certitudine, printre normo- sau hipertensivi decît în funcție de vîrstă, factori de risc, context clinic.

Factorii fiziologici care pot influența cifrele tensionale (vîrstă, greutate corporală, somn agitat, stressuri psiho-emoționale, efort fizic, consum de sare etc.) justifică apariția noțiunilor de tensiune arterială accidentală (măsurată întîmplător la o consultație medicală), tensiune arterială bazală (măsurată în condiții asemănătoare celor pentru determinarea metabolismului bazal) și tensiune arterială suplimentară (diferența dintre tensiunea accidentală și cea bazală).

Presiunea arterială medie reprezintă o medie a unui infinit număr de presiuni care acționează în timpul ciclului cardiac (și nu o medie a valorilor sistolice și diastolice) ; se calculează cu ajutorul planimetrului după formula :

$P_m = P_d + 1/3\ (P_s P_d)$, în care P_m = presiunea medie, P_d = presiunea diastolică și P_s = presiunea sistolică ; presiunea medie are importanță în studii hemodinamice.

Explorarea reactivității vasculare :

— testul presor la rece ; se măsoară T.A. în condiții bazale aparatul rămînînd fixat pe brațul bolnavului care introduce mîna opusă într-un vas cu apă cu gheață (la 4°C). Se înregistrează T.A. la 30 și 60 min., iar după scoaterea mîinii din apă se fac înregistrări din 2 în 2 minute. La normoreactivi diastolica depășește 10 mm Hg, la hiperreactivi 20 mm Hg, iar la hiporeactivi este sub 10 mm Hg ;

— proba somnului : după amital sodic, la normotensivi scăderea tensională este ușoară, la hipertensivi se obțin scăderi de 40—60 mm Hg, iar la cei cu alterări vasculare arterio-sclerotice scăderea este minimă.

— proba de ortostatism (Schellong I). Se determină de cîteva ori, în decubit dorsal tensiunea arterială și pulsul din minut în minut, după care proba se repetă în ortostatism și din nou în decubit ; la individul normal poziția nu modifică semnificativ nici pulsul și nici T.A.

Probele de postură sînt, de fapt, probe clinico-exploratorii greu de separat în cadrul unei explorări funcționale a circulației periferice.

— proba de postură Ratschow comportă doi timpi :

În timpul I (ischemia de ridicare), bolnavul în decubit dorsal este solicitat să-și ridice membrele inferioare în poziție verticală ; dacă în timp de 1—2 minute nu apare paloarea plantară la membrul presupus bolnav, pacientul va efectua 60 rotiri din articulația tibio-tarsiană în decurs de 1 minut, sau pedalări din aceeași articulație în ritm de 60/minut, semnul de arteriopatie obstructivă fiind dat de apariția palorii plantare.

În timpul II, bolnavul va sta pe marginea patului cu picioarele atîrnînd cronometrîndu-se recolorarea și umplerea venoasă la piciorul inte-

Scanned with OKEN Scanner

resat (fig. nr. 4.69). În mod normal piciorul se recolorează în decurs de 2—5 minute, iar umplerea venoasă se produce în 6—7 minute ; o întîrziere a hiperemiei reactive peste 6 minute și a umplerii venoase peste 8 minute sînt considerate ca patologice ; umplerea venoasă înaintea hiperemiei reactive este un indiciu de insuficiență venoasă.

— Testul Allen indică tulburările de irigare arterială la mîini ; bolnavul închide și deschide pumnul de 5—10 ori pentru alungarea sîngelui din palmă, după care examinatorul îi comprimă artera radială deasupra articulației pumnului. În mod normal fața palmară a mîinii se va recolora prin artera cubitală dacă aceasta este permeabilă ; dacă însă după comprimarea radialei se menține paloarea feței palmare, aceasta traduce o obstrucție a cubitalei (artera care nu este comprimată). Testul se efectuează uni- sau bilateral cu mîinile ridicate, comprimîndu-se fie radialele pentru aprecierea permeabilității cubitalelor, fie arterele cubitale pentru aprecierea permeabilității arterelor radiale.

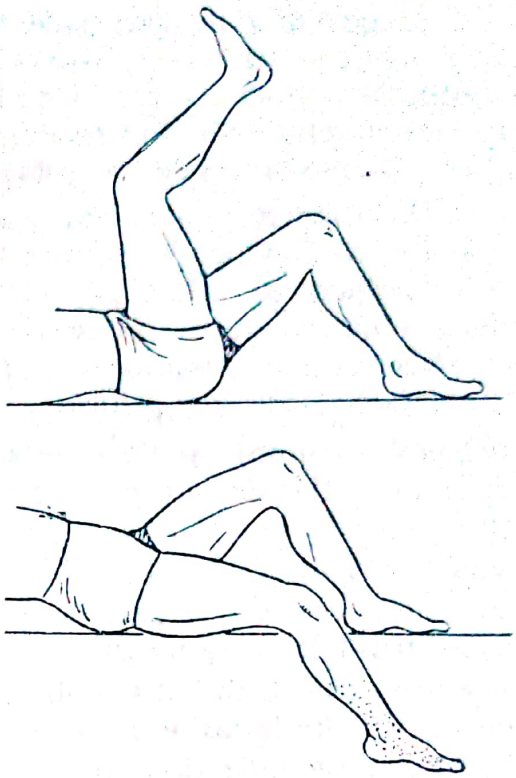


Fig. 4.69. Proba de postură Ratschow.

Oscilometria reprezintă metoda prin care se evidențiază amplitudinea pulsațiilor peretelui arterial cu ajutorul oscilometrului (Pachon). Manșeta aparatului se fixează la nivelele dorite pe membrul de examinat, de unde pulsațiile se transmit la un manometru. Amplitudinea oscilațiilor se observă pe un cadran gradat, cea mai amplă dintre oscilații reprezentînd „indicele oscilometric" care în mod normal variază între 3—6 diviziuni la coapsă, între 2—4 diviziuni în 1/3 superioară a gambei, între 1,5—2 diviziuni în 1/3 inferioară a gambei, între 0,2—0,3 diviziuni la nivelul piciorului, și între 3—4 diviziuni la membrele superioare. Valorile obținute au caracter orientativ, fapt ce explică de ce o serie de bolnavi cu indice oscilometric foarte scăzut (de 0,5) suportă bine efortul și au tegumentele calde, în timp ce alții cu un indice de 1 prezintă claudicație și piciorul rece. De asemenea se constată discrepanțe ale indicelui oscilometric cu pulsul arterial din teritoriul respectiv, în sensul că oscilații normale pot coexista cu absența pulsului, sau avem oscilații scăzute în prezența unui puls bine bătut (artere permeabile dar rigide). Valorile indicelui oscilometric prezintă variații în raport cu cantitatea de țesut adipos a regiunii de examinat, cu temperatura mediului ambiant, cu tonusul neurovegetativ.

Scanned with OKEN Scanner

Amplitudini exagerate se întîlnesc în hipertireoze, insuficiența aortică, nevroze vasculare, coarctație de aortă (la nivelul vaselor centurii scapulare), hipertensiune arterială ; amplitudini diminuate se întîlnesc în arteriosclerozele obliterante, boala Raynaud, acrocianoza extremităților, spasme arteriale, coarctația de aortă (sub nivelul stenozării).

Oscilometria poate furniza date eronate (fals crescute sau fals scăzute) în funcție de temperatura locală, oscilațiile T.A., cantitatea de țesut adipos etc., de aceea informațiile furnizate vor fi luate în considerație mai mult ca probe orientative, în special prin inegalitatea lor, indiferent de valoarea lor absolută.

Oscilografia, înregistrarea oscilațiilor arteriale, are la bază aceleași principii, avantaje și dezavantaje ca și oscilometria, dar permite aprecierea formei undei de puls (fig. 4.70) : în mod normal o ramură ascendentă bruscă, un vîrf ascuțit și o ramură descendentă lentă, cu prezența undei dicrote. În obstrucțiile arteriale vîrful apare rotunjit din cauza întîrzierii creșterii undei, iar în vasoconstricțiile puternice sau în rigiditatea peretelui arterial dispare unda dicrotă. Cînd oscilograma de repaus prezintă modificări discutabile se recurge la oscilografia după proba de efort ; diminuările inițiale de amplitudine ale pulsului retrocedează în cîteva secunde dacă nu sînt datorite unei obliterări, în timp ce în prezența unui obstacol ele vor rămîne nemodificate.

Termometria cutanată înregistrează variațiile termice ale pielii la diferite nivele și în condiții bine standardizate, utilizînd termocupluri sau termometre cu mercur. În mod normal temperatura degetelor de la mîini este de cca 34°, a degetelor de la picioare de 28°, halucele avînd o temperatură mai ridicată cu 1/2—1° față de degetul mic. Se apreciază ca valori patologice diferențele de cel puțin 2° între punctele simetrice ale membrelor, între două degete ale aceluiași membru, sau scăderea cu mai multe grade la examene repetate în același loc.

Valoarea cifrelor de mai sus crește dacă se recurge concomitent și la teste vasomotorii. Astfel, în testul sensibilității la rece, după 15 minute de la introducerea mîinii pacientului în apă rece la 15°, temperatura inițială de 34° a mîinii va scădea la 25° ; la individul sănătos revenirea la temperatura inițială se face pînă în 10 minute, în timp ce în cazul bolii Raynaud revenirea nu se face nici într-o oră.

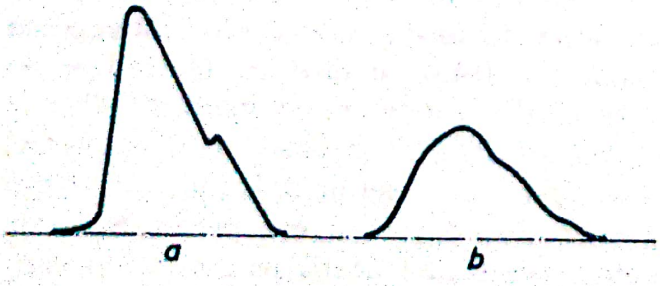


Fig. 4.70. Forma undei de puls : *a* : normal ; *b* : obstrucție.

Pletismografia este o tehnică utilizată pentru înregistrarea grafică a variațiilor de volum ale unui segment corporal, secundare fluxului sanguin. Pletismografele diferă în funcție de segmentul de cercetat (pletismograful pentru degete,

Scanned with OKEN Scanner

tegumente, mînă), în funcţie de tipul de aparat (hidraulic, pneumatic), toate avînd ca principiu transmiterea variaţiilor de volum ale unui segment corporal închis ermetic într-un recipient cu pereţii rigizi, la un aparat care le înregistrează fie direct, cu ajutorul peniţei, fie electronic (fig. 4.71). Unda pletismografică la sănătoşi este formată dintr-o fază ascendentă (panta anacrotă), rapidă, şi dintr-o fază descendentă mai lentă, concavă în sus, cu sau fără unda dicrotă. În arteriopatiile cronice periferice undele se turtesc, vîrful se rotunjeşte, iar panta descendentă devine rectilinie, convexă în sus, viteza de propagare a undei fiind mult diminuată. Metoda furnizează date asupra sectorului arteriolar inaccesibil oscilografiei, asupra debitului sanguin segmentar, viteza undei pulsatile şi sediul obstrucţiei.

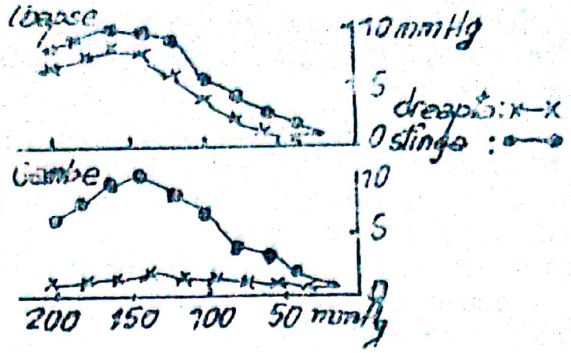


Fig. 4.71. Obliterarea arterei femurale superficiale drepte

— *Arteriografia* reprezintă o metodă de explorare obiectivă care dă relaţii despre sediul, natura sau gradul obstrucţiei, circulaţia colaterală şi prezenţa anomaliilor vasculare (anevrism, fistulă arterio-venoasă). Substanţa de contrast se poate injecta într-un trunchi arterial mare (artera femurală) sau cu ajutorul unui cateter dirijat, direct în sectorul vascular de cercetat. Artera astfel radiografiată are un contur regulat, linear, neîntrerupt, cu o circulaţie colaterală minimă (sau fără aceasta). Imaginile arteriografice sînt variabile de la organ la organ şi se traduc prin spasme, diminuări parţiale sau totale ale calibrului, ocluzia organică, printr-o îngustare bruscă a vasului (fig. 4.72) şi circulaţia colaterală cu traiecte neregulate sinuoase şi multe anastomoze.

Fig. 4.72. Imagine arteriografică cu îngustarea vasului şi anastomoze.

Explorarea cu izotopi furnizează date asupra circulaţiei periferice prin intermediul substanţelor radioactive introduse fie pe cale generală (venoasă sau arterială), fie pe cale locală (cutanată, musculară). Valorile obţinute pe cale generală se apreciază pe baza unor indici (timpul circulator coapsă-molet, care la normali = 0,4, iar la arteriopaţi = 5,8″) variabili ca tehnică şi interpretare. Datele obţinute pe cale locală se apreciază în repaus şi efort, fie prin determinarea procentului de descreştere a radioactivităţii pe minut, fie prin determinarea timpului necesar reducerii numărului de impulsuri la jumătate din valoarea iniţială ($T^1/_2$).

Scanned with OKEN Scanner

Semnificația acestor parametri trebuie atent interpretată în funcție de procesul patologic, localizarea acestuia, izotopul utilizat, tehnica laboratorului etc.

Proba cu fluoresceină constă în injectarea în artera femurală a 2 ml fluorescinat de sodiu 20%, după care se marchează timpul scurs pînă cînd tegumentele devin fluorescente la o lumină ultravioletă. Substanța injectată se detectează cel mai ușor la nivelul unor butoni intradermici de histamină care în mod normal devin luminoși în 5″ la coapsă, 7″ la genunchi, 10″ la gambă și 15″ la degetele piciorului ; depășirea acestor cifre traduce tulburări de circulație periferică.

Reografia — se bazează pe faptul că afluxul sanguin crescut într-un țesut determină o mai bună conductibilitate electrică a țesutului respectiv. Se utilizează curenți de o înaltă frecvență (20.000—30.000 Hz) care parcurg segmentul de cercetat între doi electrozi plasați fie față în față (reograma transversală), fie la nivele diferite ale segmentului respectiv (reograma longitudinală). Curbele obținute sînt similare cu cele de la pletismografie, furnizînd date în legătură cu indicele de perfuzie, viteza de propagare a undei sanguine, modificările organice ale pereților vasculari, sediul și întinderea stenozei.

Explorarea funcțională arteriolară poate fi completată și prin alte probe : proba de diluție locală a coloranților, diverse tipuri de probe clinico-exploratorii, teste de căldură etc.

Probe de efort (vezi și „Explorarea plămînului").

Pe lîngă evaluările activității cardio-respiratorii și indirect a proceselor metabolice, probele de efort (Master, Schellong, Schneider, Lian, etc.) în desfășurarea cărora se descriu trei faze (fig. 4.73) permit și explorarea funcțională (limitată) a circulației periferice la nivelul membrelor inferioare.

— Testul scăriței Master : bolnavul este solicitat să urce și să coboare alternativ cele două versante ale scăriței Master pînă la apariția senzației de greutate în membrul inferior bolnav, senzație ce traduce o irigare insuficientă prin artera stenozată a grupului muscular în acțiune (fig. 4.73). Se marchează timpul în minute care s-a scurs de la începutul probei pînă la apariția durerii și numărul de urcări pe scăriță ; se evaluează „efortul de claudicație" după anumite formule.

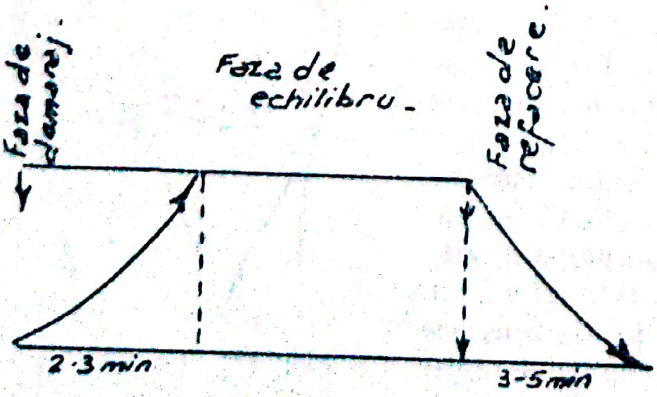


Fig. 4.73. Dinamica unei probe de efort.

Prin testul Master se poate aprecia cu aproximație sediul obstrucției arteriale, evoluția bolii sau eficiența tratamentului. Apariția durerii la nivelul boltei piciorului traduce o ocluzie deasupra gleznei, la nivelul gambei, traduce o ocluzie a arterei femurale, poplitee sau tibiale posterioare, iar dacă este percepută concomitent în gambă, coapsă și mușchi fesieri este interesată artera iliacă.

Scanned with OKEN Scanner

— Ergometria, metodă care permite înregistrarea precisă a cantității de efort făcută de bolnav pe bicicleta ergometrică sau covor rulant se bucură de o mai mare obiectivitate în gradarea efortului și în aprecierea efectului medicației sau simpatectomiei.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A VENELOR

Presiunea venoasă. Pentru măsurarea presiunii venoase (P.V.) există două tipuri de metode : metode indirecte bazate pe determinarea unei presiuni exterioare necesare pentru colabarea unei vene superficiale (normal în jur de 12 cm apă), sau pe măsurarea distanței în cm de la punctul „0" (zero) la punctul unde venele dorsale ale mîinii se colabează prin ridicarea treptată a brațului respectiv (punctul „0" este plasat la 10 cm deasupra nivelului planului pe care se sprijină brațul bolnavului și corespunde atriului drept) ; metodele directe, sîngerînde, apreciază P.V. prin puncționarea unei vene și racordarea acului la aparate de înregistrat presiuni sau prin cateterism venos.

Valorile normale înregistrate la plica cotului sînt cuprinse între 4—13 cm apă pentru bărbat și 4—12 cm apă pentru femei, iar la membrele inferioare sînt mai mici cu 2—4 cm H_2O ; cifrele peste 13—14 cm H_2O se consideră patologice. În situațiile cînd P.V. nu este concludentă în condiții bazale de măsurare, se apelează la probe de solicitare ; de ex. efortul crește P.V. la normali cu 6—15 cm H_2O și revine la normal în mai puțin de 1 minut. Creșterea cu peste 2 cm H_2O la ridicarea pasivă a membrelor inferioare la 45° traduce o hipertensiune venoasă. Diminuări ale P.V. se întîlnesc în colapsul vascular periferic, ciroza hepatică Laennec și în varicele gambelor ; varicele secundare compresiunilor pe venele cave sînt însoțite de valori crescute ale P.V.

Flebografia este o metodă de explorare utilizată în special pentru furnizarea de date privind rețeaua profundă și comunicantă. Poate fi efectuată indirect, pe cale arterială, folosind aceleași substanțe ca la arteriografie, sau direct pe cale venoasă. Pentru studiul circulației profunde substanța de contrast se poate injecta și transcalcanean, metodă utilizată în ulcerele varicoase.

Testul Troianav-Trendelenburg (fig. 4.74) : bolnavul stă în decubit dorsal cu membrul inferior ridicat cît mai aproape de verticală pentru a-l goli de sîngele venos ; se aplică apoi un garou la rădăcina sau mijlocul coapsei pentru comprimarea safenei interne, compresiu-

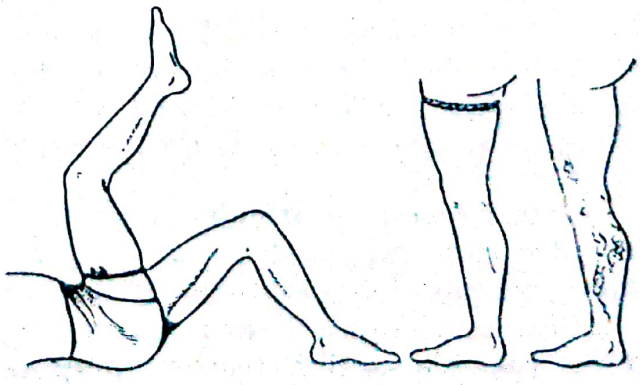


Fig. 4.74. Testul Troianov-Trendelenburg.

nea putîndu-se efectua cu ajutorul policelui la nivelul coapsei pe safena internă. Bolnavul este solicitat apoi să se ridice în ortostatism, după care se suprimă garoul sau compresiunea digitală. Umplerea bruscă a safenei, de sus în jos, traduce o insuficiență valvulară cu reflux patologic.

Proba celor trei garouri : se aplică 3 garouri la rădăcina coapsei, deasupra articulației genunchiului și în 1/3 superioară a gambei, bolnavul fiind în ortostatism. O umplere venoasă în toate segmentele dintre garouri traduce o insuficiență valvulară în rețeaua profundă și a comunicantelor ; o umplere a venelor superficiale ale gambei după ridicarea garoului inferior traduce insuficiența safenei externe ; o insuficiență a comunicantelor la nivelul coapsei se evidențiază după ridicarea garoului mijlociu, iar insuficiența valvulei ostiale a safenei interne (umplerea safenei interne) apare după ridicarea garoului superior.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ CAPILARĂ

Capilaroscopia este o metodă prin care se examinează transcutanat circulația capilară, cu ajutorul capilaroscopului. În mod normal se văd 15—20 anse capilare pe 0,5 mm^2, cu un flux sanguin continuu și cu viteză de scurgere egală. Se constată variații fiziologice legate de individ și vîrstă (la vîrstnici capilarele sînt mai sinuoase), sau patologice, care se referă la modificări de culoare, flux, morfologice (îngustări, lărgiri, sinuozități, alungiri etc.), precum și creșteri numerice ale capilarelor (fig. 4.75).

Determinarea permeabilității capilare : Proba Landis : Se recoltează subiectului sînge pentru determinarea proteinelor și hematocritului după care, pe brațul de examinat se aplică o manșetă pneumatică la presiunea 4 mm Hg. După 30 minute se ridică manșeta recoltîndu-se o nouă probă de sînge pentru aceleași determinări. În mod normal la această presiune nu apar modificări de permeabilitate care să permită ieșirea lichidelor și proteinelor în interstiții.

Proba flictenei constă în producerea unei flictene prin aplicarea unui plasture de cantaridă, după care se determină comparativ proteinele din flictenă și din sîngele venos ; diferența mai mare de 2 gr % în sîngele venos are semnificația unei tulburări de permeabilitate capilară.

Determinarea presiunii capilare se face prin metode directe cu ajutorul unui tub capilar introdus într-o ansă capilară, sau metode indirecte, nesîngerînde, prin utilizarea unor manșete de măsurat tensiunea arterială, după tehnici variabile.

Determinarea rezistenței capilare se efectuează cu ajutorul unor procedee care, acționînd din afară (prin ventuze sau aplicarea de manșete), realizează hipo- sau hiperpresiuni capilare.

Rezistența capilară este scăzută în vasculopatii ereditare (Rendu-Osler) pseudohemofilii, scorbut, purpure toxico-septice, purpure senile, Schönlein, boli alergice etc.

Scanned with OKEN Scanner

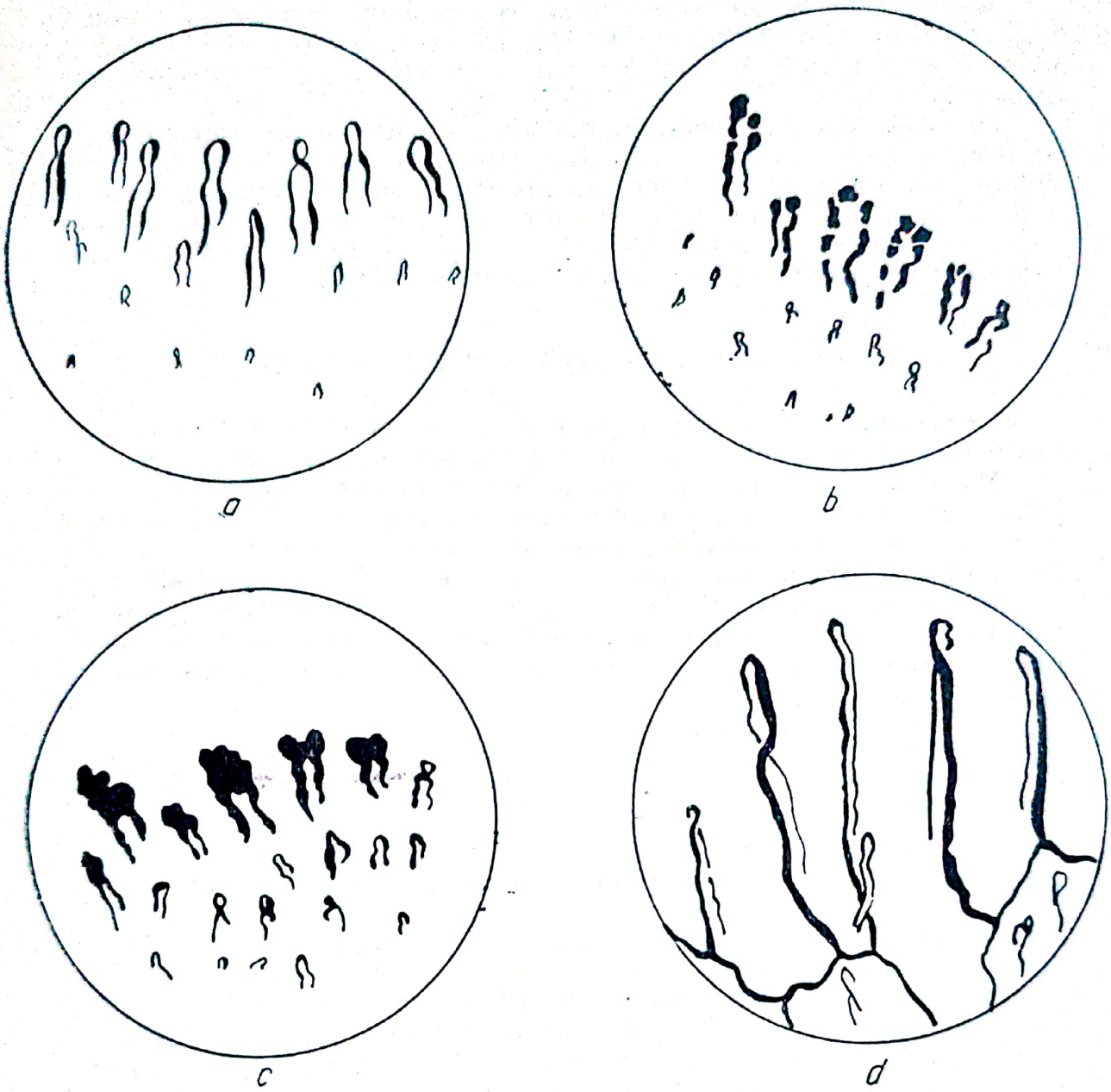


Fig. 4.75. Aspecte capilaroscopice
a : normal ; *b, c* : boala Raynaud ; *d* : arterită aterosclerotică.

— *Proba Rumpel Leede* are la bază creşterea permeabilităţii capilare şi apariţia de peteşii după aplicarea unei manşete pneumatice la braţ timp de 5 minute, la o presiune sub cea a valorii sistolice cu 10 mm Hg. Proba se consideră slab pozitivă la 10—20 peteşii, pozitivă la peste 20 peteşii şi intens pozitivă la peste 80 peteşii.

— *Proba Gothlin :* se menţine timp de 5 minute o presiune în manşetă de 35 mm Hg şi se numără peteşiile pe o zonă de 6 cm diametru ; peste o oră se repetă proba la o presiune de 50 mm Hg şi dacă numărul peteşiilor apărute după a doua probă + dublul numărului de peteşii din prima probă depăşeşte cifra de 12, se consideră ca o expresie a unei fragilităţi capilare.

Scanned with OKEN Scanner

Metodele *Küchmeister, Karpman și Nestorov* realizează presiuni negative prin dispozitive de aspirație tip ventuză, determinînd timpul pînă la apariția primelor peteșii sau numărul acestora, dar sînt rar utilizate.

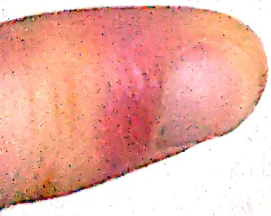
Dermografismul evidențiază reacțiile vasomotorii ale capilarelor și se traduce prin apariția de reacții cutanate de culoare albă sau roșie determinate de revărsări locale de histamină, atunci cînd tegumentele sînt atinse cu vîrful unui ac în mișcare sau cu marginea unghiei ; dunga roșie ar traduce tulburări predominent neuro-vegetative, dunga albă tardivă la 10—20 sec. ar traduce o hipotonie vasculară.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A VASELOR LIMFATICE

Limfografia este o metodă care permite evidențierea vaselor limfatice și depistează ocluzii, fistule, anastomoze etc., la acest nivel.

Metodele cu radioizotopi constau în introducerea unui coloid radioactiv într-un vas limfatic și determinarea momentului de apariție a acestuia într-o altă regiune ; întîrzierea traduce o încetinire a circulației limfatice (arteriopatii, afecțiuni venoase, limfatice, tumorale etc.).

Explorarea funcțională a circulației periferice se completează cu determinări ale parametrilor hemostazei, ale electroliților, ale unor metaboliți intermediari și, după caz, investigarea cardiacă, hepatică, renală etc.



Scanned with OKEN Scanner

Capitolul V

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A SÎNGELUI

EXPLORAREA ȚESUTULUI SANGUIN

METODE GENERALE DE EXPLORARE A ȚESUTULUI SANGUIN

Spre deosebire de alte sisteme celulare din organism, țesutul sanguin prezintă un sector circulant, reprezentat de celulele mature, funcționale, din sînge, și un sector în care are loc formarea lor, reprezentat de organele hematopoietice (măduva osoasă — pentru eritrocite, granulocite, trombocite și monocite ; ganglionii limfatici, splina și alte formații limfoide — pentru limfocite). Altă deosebire față de celelalte sisteme celulare este faptul că în țesutul sanguin celulele funcționale se formează printr-un proces continuu de proliferare, cu maturare concomitentă, a unor celule precursoare, care iau naștere din diferențierea unor celule hematopoietice de origine (celule „stem") sub influența unor stimuli specifici. Celulele stem reprezintă compartimentul de rezervă al hematopoiezei, din care se alimentează compartimentul de proliferare și maturație și, mai departe, compartimentul funcțional (circulant) (fig. 5.1).

În *clasificarea patologiei țesutului sanguin* există mai multe criterii, care trebuie utilizate (în funcție de specificul fiecărei serii celulare) în modul cel mai convenabil pentru diagnostic.

Astfel, *criteriul cantitativ*, după care în patologia eritrocitară se disting anemii și poliglobulii, este aplicabil și la celelalte serii celulare (leucocitoze — leucopenii, trombocitoze — trombocitopenii). El trebuie completat cu explicarea mecanismelor care tulbură echilibrul dintre producția și pierderile celulare : *producție scăzută* (prin tulburări de diferențiere, diviziune sau maturare) sau *crescută* (prin ineficiența mecanismelor de control al proliferării), iar pe de altă parte *pierderi crescute* (prin distrucție exagerată, tulburări de distribuție sau ieșire din sistemul vascular), precum și cu specificarea cauzelor determinante. În caz de creștere a proliferării celulare este foarte importantă în practică deosebirea între *proliferările reactive* (răspuns adecvat la un stimul fiziologic sau patologic) și *proliferările autonome* (rezultat al unor alterări în materialul genetic celular), cu evoluție nelimitată, malignă.

În ce privește *etiologia* bolilor țesutului sanguin, este importantă distincția între *bolile ereditare* (ținînd de un defect genetic, de regulă unic, comun tuturor celulelor, transmis în cursul generațiilor după anumite legi) și *bolile dobîndite*, în care agenți patogeni foarte variați pot

Scanned with OKEN Scanner

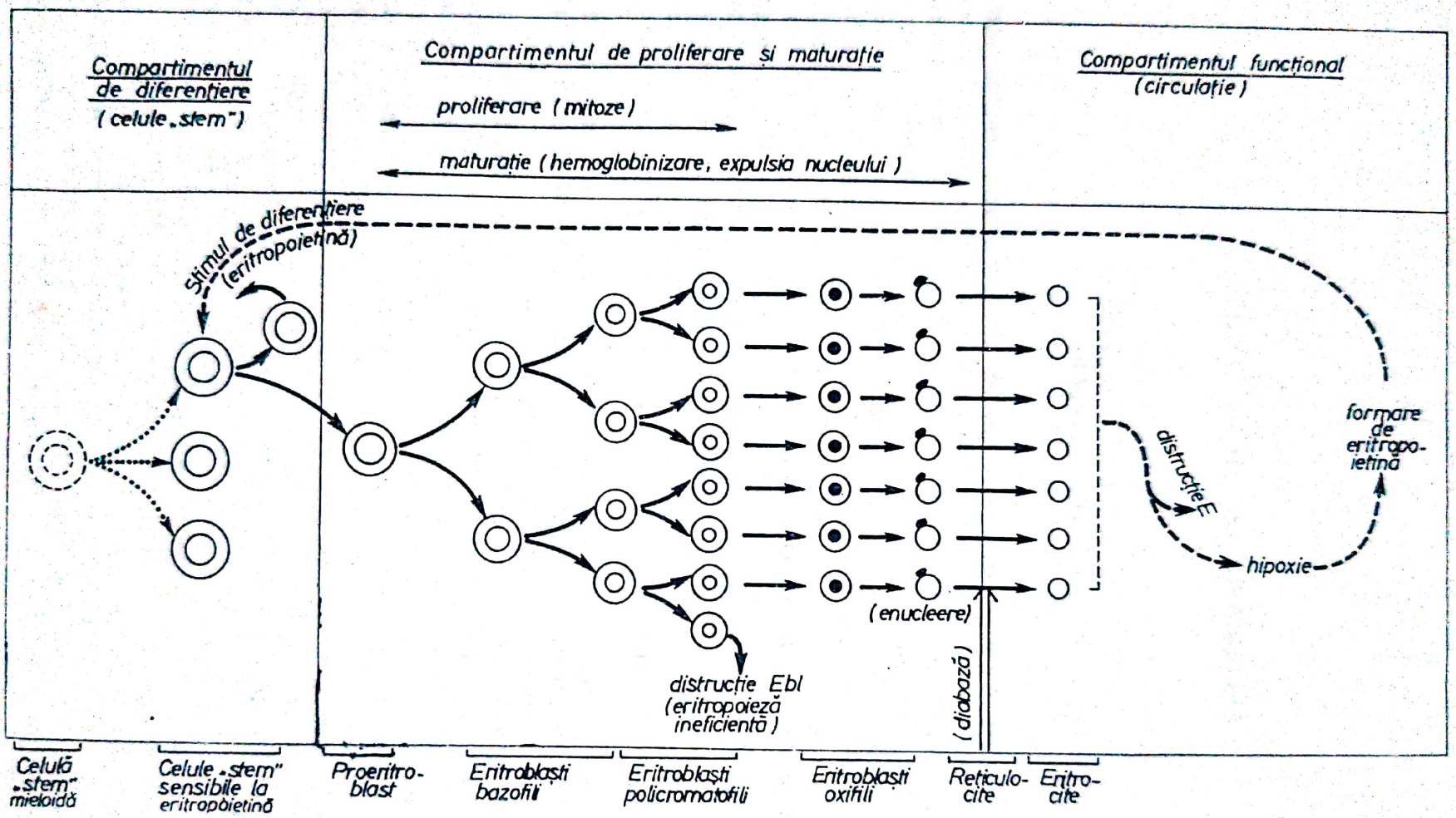


Fig. 5.1. Reprezentarea schematică a proceselor citokinetice în seria eritrocitară.

Sub influența stimulului specific, una din celulele stem sensibile la eritropoietină se divide (homoheteroplastic); una din celulele rezultate rămîne în „stocul" de celule stem, iar cealaltă se diferențiază în proeritroblast, care parcurge trei diviziuni succesive paralel cu încărcarea treptată cu hemoglobină a citoplasmei; nucleul, care nu se mai divide după stadiul de eritroblast policromatofil, involuează și este expulzat; o parte din eritroblaști nu ajung să se matureze și se distrug în măduvă (eritropoieză ineficientă); distrucția eritrocitelor circulante determină (prin scăderea concentrației de oxigen) formarea de eritropoietină.

Scanned with OKEN Scanner

acționa pe diferite structuri celulare (inclusiv pe materialul genetic al unor celule, de ex. în leucemii).

Modificările morfologice au importanță practică în diagnosticul multor boli hematologice și servesc de criteriu în clasificarea anemiilor (anemii macrocitare, microcitare și normocitare).

Investigarea de rutină a sîngelui circulant cuprinde un număr de examinări simple, în măsură să dea informații cantitative și calitative foarte utile pentru diagnostic, care constituie așa numita *hemogramă*.

Determinarea hematocritului dă informații asupra volumului ocupat de celulele sanguine într-o probă de sînge ; este o determinare simplă și precisă, constînd în centrifugarea (30 min. la 3000 rot./min.) a sîngelui făcut incoagulabil într-un tub gradat de 100 mm ; înălțimea coloanei de sînge (în mm) exprimă hematocritul (în procente).

Pentru a nu dilua proba, se prepară flacoane cu anticoagulant uscat prin evaporarea a 0,5 ml soluție EDTA (acid etilendiaminotetraacetic) 1% sau soluție Wintrobe (oxalat de amoniu 1,2 g + oxalat de potasiu 0,8 g + apă distilată 100 ml) sau o picătură din soluția de heparină (5.000 u/ml) ; se recoltează 5 ml de sînge și se amestecă prin răsturnări repetate.

Cea mai mare parte a coloanei de sînge este ocupată de eritrocite (culoare roșie), valorile normale fiind de 47 (± 5) % la bărbați, și 42 (± 4) % la femei. Deasupra coloanei de eritrocite, separat de aceasta printr-o linie negricioasă, se vede stratul leucocitar (culoare cenușiu-roșiatică) de 0,5—1 mm (cam 0,1 mm pentru 1 000 leucocite/mm^3) ; uneori, în cazul unui număr crescut de trombocite, deasupra stratului leucocitar apare un strat trombocitar subțire, de culoare albicioasă. Coloana de plasmă, în mod normal — ușor gălbuie, poate apărea complet incoloră în anemiile feriprive, sau, din contra, cu aspect icteric de diferite intensități în caz de anemii hemolitice sau boală Biermer, eventual roșie sau negricioasă în caz de hemoliză intravasculară.

Hematocritul nu reflectă în toate cazurile modificările volumului total al celulelor sanguine din circulație (fig. 5.2). Astfel, după o hemoragie acută valorile hematocritului scad abia în zilele următoare, după refacerea volumului sanguin cu lichide din țesuturi.

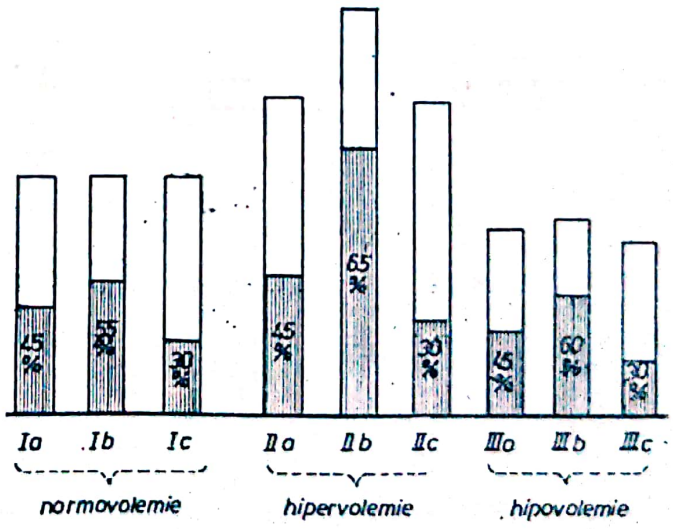


Fig. 5.2. Variații combinate ale volumului sanguin și hematocritului.

Grupa I : volum sanguin normal, cu hematocrit *a*, normal (la indivizii sănătoși), *b*, crescut (în poliglobulia de altitudine), *c*, scăzut (în majoritatea anemiilor) ;
Grupa II : volum sanguin crescut, cu hematocrit *a*, normal (în insuficiența cardiacă), *b*, crescut (în policitemia vera), *c*, scăzut (în sarcină, ciroză) ;
Grupa III : volum sanguin scăzut, cu hematocrit *a*, normal (după hemoragie acută), *b*, crescut (în stări de șoc), *c*, scăzut (în stări caşectice).

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea volumului sanguin se bazează pe principiul injectării în circulaţie a unei cantităţi determinate de trasor (colorant, substanţă marcată radioactiv, care să fie eliminate cît mai încet din circulaţie) şi determinării diluţiei lui în sînge după timpul de amestec (vezi Explorarea echilibrului hidroelectrolitic).

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSE) pune în evidenţă modificări în componenta plasmatică a sîngelui (cu modificarea stabilităţii suspensiei eritrocitare); deşi nespecifice, modificările VSE sînt utile pentru diagnosticul unor boli hematologice sau de altă natură. Metoda se bazează pe citirea la 1, 2 (şi 24) ore a sedimentării coloanei de eritrocite din sîngele diluat 1/5 cu citrat trisodic 3,8% într-un tub de sticlă de 200 mm, aşezat perfect vertical. Valorile normale la bărbaţi sînt de 1—10 mm la o oră şi 7—15 mm la 2 ore, iar la femei — de 2—13 mm la o oră şi 12—17 mm la 2 ore.

Creşterea VSE ţine de tendinţa de agregare a eritrocitelor (favorizată de creşterea α- şi γ-globulinelor şi a fibrinogenului) şi în măsură mai mică de numărul şi forma lor. VSE creşte în majoritatea stărilor inflamatorii (reumatism, boli infecţioase etc.), în bolile cu disproteinemie (ciroză etc.), în stările însoţite de distrugeri celulare (infarct miocardic, tumori); dintre bolile hematologice, creşteri foarte mari se întîlnesc în mielom şi alte disglobulinemii; creşteri fiziologice au loc în timpul menstruaţiei şi mai ales al sarcinii. Scăderi ale VSE se înregistrează în hepatita virală, în stările alergice, iar dintre bolile hematologice — în policitemie.

Determinarea altor constante ale sîngelui (densitate, viscozitate, pH, punct crioscopic) sau a diferitelor substanţe din plasmă, necesară în unele situaţii, nu ţin de examenul hematologic propriu-zis.

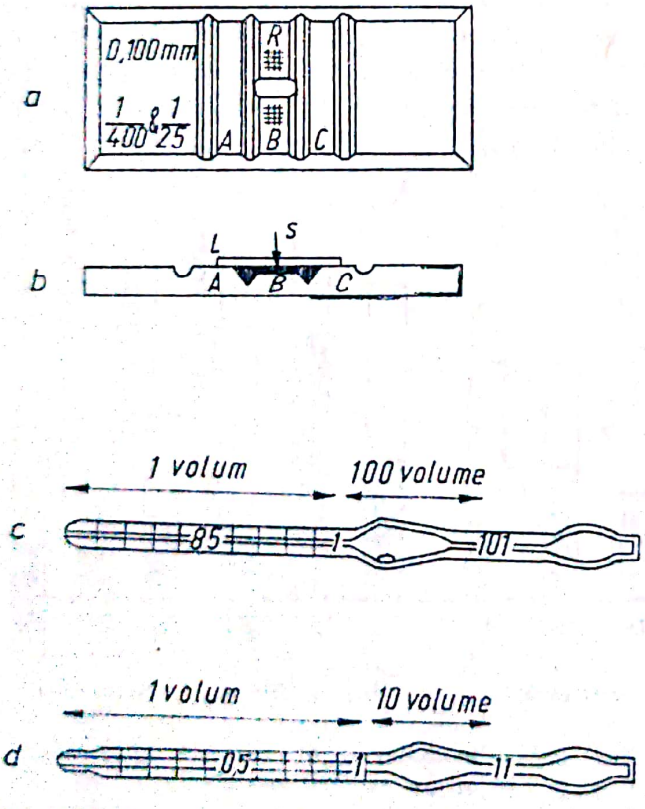


Fig. 5.3. Hemocitometru şi pipete pentru numărat celule sanguine.

a, b. Hemocitometru tip Bürker (văzut de sus şi din profil); *A, B, C* — suprafeţe dreptunghiulare separate prin şanţuri de scurgere; *R* — suprafaţă de numărat; *L* — lamelă; *l* — înălţimea camerei. *c* — pipetă pentru eritrocite; *d.* pipetă pentru leucocite.

Numărarea celulelor sanguine se face în hemocitometru (un aparat de construcţie fină, care realizează deasupra unui cîmp împărţit în pătrate de 1/25 şi 1/400 mm² un spaţiu cu înălţime de 0,1 mm), după diluarea convenabilă a sîngelui în pipete speciale (fig. 5.3).

Pentru *numărarea eritrocitelor* se foloseşte diluţia 1/200 sau 1/100 (cu soluţie Hayem în pipeta de eritrocite) şi se numără 80 de cîmpuri mici (= 1/5 mm²) (fig. 5.4), făcînd apoi calculele necesare pentru

Scanned with OKEN Scanner

1 mm^3 : N × 5 × 200 (sau 100) × 10 ; metoda este mai puțin precisă decît determinarea hematocritului (erori de ± 11%). Valorile normale sînt de 5,0 (± 0,7) milioane/mm^3 la bărbați și 4,5 (± 0,6) milioane/mm^3 la femei.

Pentru *numărarea leucocitelor* se face o diluție 1/20 sau 1/10 în soluție Türck (care distruge eritrocitele) și se numără pe suprafețele pentru

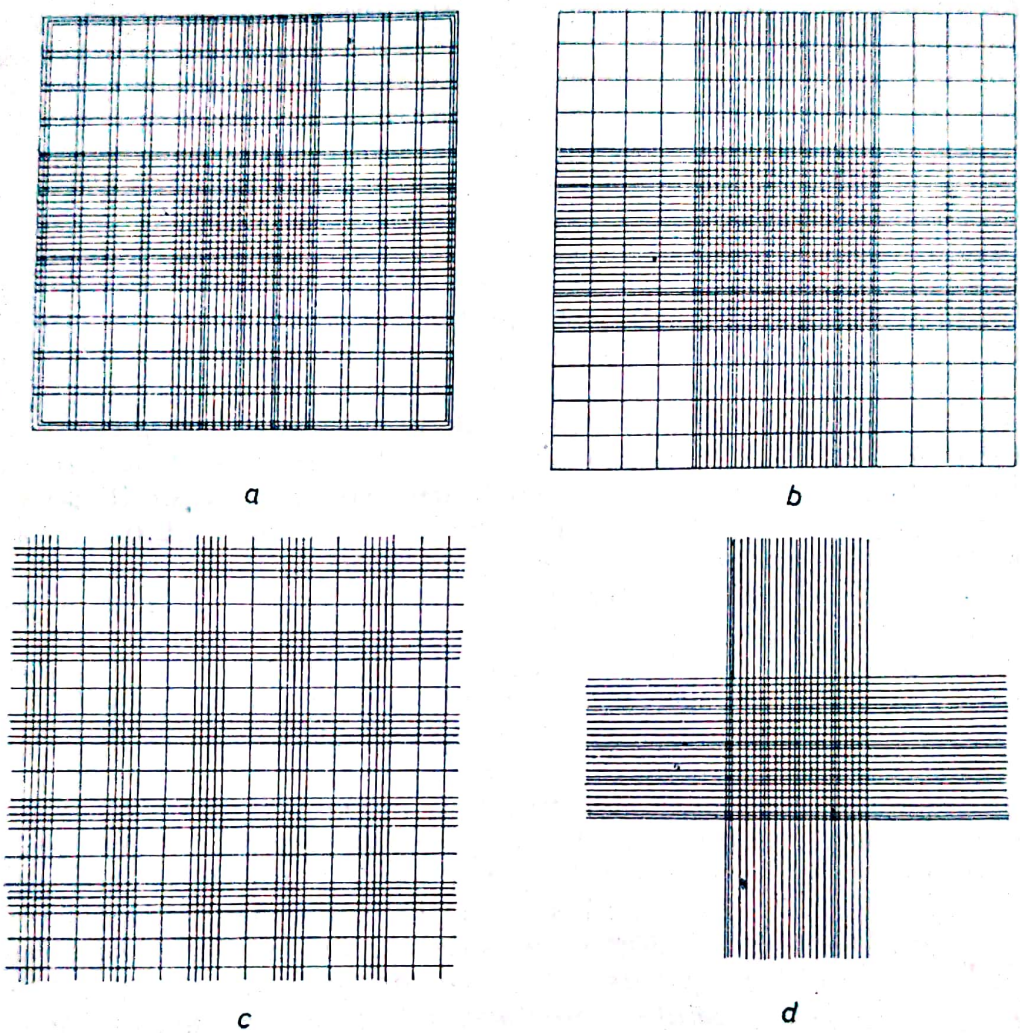


Fig. 5.4. Rețete de numărat :

a — tip Bürker Türck : în centru este suprafața pentru eritrocite, împărțită în pătrate mici (1/400 mm^2) grupate cîte 16 (= 1/25 mm^2), grupate fiind separate între ele prin linii triple ; în cele patru colțuri ale cîmpului sînt suprafețele pentru leucocite (cîte 1 mm^2) împărțite prin linii duble în 16 pătrate mari ; *b* — tip Neubauer ; *c* — tip Goreaev ; *d* — tip Thoma.

leucocite (4 sau 8 mm^2) ; rezultatul se calculează după același principiu : N : 4 (sau la 8) × 20 (sau 10) × 10. Valorile normale sînt cuprinse între 4000 și 9000/mm^3.

Pentru *numărarea trombocitelor* se fac diluții în soluții care distrug eritrocitele și împiedică aglutinarea trombocitelor (oxalat de amoniu 1% sau cocaină) ; în funcție de numărul acestora, se pot combina diferit diluțiile și suprafețele de număr (de ex. diluție 1/20 și numărare pe cîmpuri pentru eritrocite). Valorile normale sînt cuprinse între 150 000 și 400 000/mm^3.

Scanned with OKEN Scanner

Numărarea automată a celulelor sanguine se realizează cu aparate al căror principiu de funcționare se bazează pe trecerea unei diluții de sînge (convenabil alese) printr-un tub capilar și înregistrarea cu ajutorul unui dispozitiv electronic a fiecărei celule care străbate cîmpul de observație.

Examenul morfologic al sîngelui se face pe frotiul întins pe lamă, fixat și colorat după metoda panoptică.

Coloratia panoptică (May-Grünwald-Giemsa) folosește amestecuri de coloranți (eozină, azur de metilen, albastru de metilen) care se fixează selectiv pe anumite structuri celulare, în funcție de compoziția lor chimică ; structurile acide fixează coloranți bazici (fiind numite, de aceea, bazofile), iar structurile bazice se colorează cu coloranți acizi (structuri acidofile) ; unele granulații leucocitare fixează eozina (eozinofile), altele azurul de metilen (azurofile), iar altele (neutrofile) — coloranți bazici și acizi.

Pe baza elementelor structurale evidențiate prin coloratia panoptică, examenul frotiului de sînge permite identificarea diferitelor tipuri de leucocite și exprimarea procentuală a raporturilor cantitative dintre ele (formula leucocitară), decelarea a variate anomalii eritrocitare, leucocitare și trombocitare, prezența unor celule anormale etc.; el permite în plus aprecieri semicantitative asupra numărului de leucocite și de trombocite.

Investigarea organelor hematopoietice. Se face obișnuit prin examenul morfologic al frotiului din aspiratul medular obținut la puncția osoasă aspiratoare *(mielograma)* ; în cazuri speciale poate fi necesar examenul histologic al piesei de biopsie osoasă, iar uneori chiar puncționarea altor organe (ficat, splină).

Puncția medulară se face de regulă în stern (uneori în osul iliac sau în alte regiuni ale scheletului) cu un ac special, aspirîndu-se cu seringa o mică cantitate de suc medular și grunji din spongioasa osului, din care se întind frotiuri și se colorează panoptic.

În componența celulară a frotiului de măduvă (tabel V.1) predomină celulele din seria granulocitară (peste jumătate din totalul celulelor), urmate de precursorii eritrocitari, raportul dintre cele două serii fiind în mod normal de 3 : 1 (între 2 : 1 și 5 : 1) ; megacariocitele sînt în număr mult mai mic (0,5—2‰) ; dintre celelalte celule, în număr mai mare se întîlnesc limfocitele (în jur de 10%) ; se mai pot găsi (în număr redus) monocite, plasmocite, celule reticulare, adipocite, eozinocite, mastocite, fibroblaști, osteoblaști, osteoclaști, celule endoteliale.

Mielograma trebuie să dea informații asupra următoarelor elemente :

— aprecierea celularității : redusă (de ex. în aplaziile medulare), normală sau crescută (de ex. în anemiile hemolitice, megaloblastice etc.);

— raportul granulo-eritroblastic $\left(\frac{G}{E}\right)$, care poate fi crescut, fie prin creșterea granulocitelor (de ex. în infecții, leucemia granulocitară cronică), fie prin scăderea eritroblaștilor (în eritroblastopenii), sau scăzut, fie prin scăderea granulocitelor (de ex. în agranulocitoză), fie prin creșterea numărului de eritroblaști (în anemii hemolitice, feriprive, megaloblastice, eritremia acută și altele) ;

— aprecierea numărului de megacariocite : scăzut (în trombocitopeniile amegacariocitare), normal sau crescut (de ex. în purpura trombocitopenică idiopatică, trombocitemia esențială) ;

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 1

Formula medulară normală (după Rohr)

	Limite (%)	Media (%)
Mieloblaşti	0,3— 5,0	2,0
Promielocite	1,0— 8,0	5,0
Mielocite neutrofile	5,9—19,0	12,0
Mielocite eozinofile	0,0— 3,0	1,5
Mielocite bazofile	0,0— 0,5	0,3
Metamielocite	13,0—32,0	22,0
Granulocite neutrofile	7,0—30,0	20,0
Granulocite eozinofile	0,5— 4,0	2,0
Granulocite bazofile	0,0— 0,7	0,2
Prceritroblaşti	1,0— 8,0	4,0
Eritroblaşti (bazofili, policromatofili, oxifili)	7,0—32,0	18,0
Megacariocite	0,0— 0,4	0,3
Limfocite	3,0—17,0	10,0
Celule reticulare şi histiocite	0,1— 2,0	0,2
Plasmocite	0,0— 2,0	0,4
Monocite	0,5— 5,0	2,0

— aprecierea numărului de mitoze, eventual calcularea indicelui mitotic (= numărul de mitoze la 1000 elemente) în seria granulocitară (normal : 3—10‰) şi eritroblastică (normal : 10—30‰) ;

— aprecierea maturaţiei în seriile granulocitară şi eritroblastică, pe baza proporţiei dintre elementele tinere şi cele mature în seriile respective (de ex. în anemia megaloblastică există, iar în cele hemolitice nu există inhibiţie de maturaţie) ;

— anomalii morfologice (modificări megaloblastice, diverse alte atipii nucleare sau citoplasmatice etc.) ;

— prezenţa de celule străine (mielomatoase, metastaze carcinomatoase, celule Gaucher).

Puncţia medulară este absolut necesară în bolile în care celulele patologice din măduvă nu apar în sînge (de ex. în mielomul multiplu, în boala Gaucher, în metastazele canceroase medulare etc.), de asemenea în caz de pancitopenie (care poate ascunde o leucemie de formă aleucemică), apoi în anemiile megaloblastice şi în general în toate cazurile cînd examenul sîngelui nu oferă date suficiente pentru diagnostic ; puncţia medulară nu este de regulă necesară pentru diagnostic în leucemia limfatică cronică, în anemiile din infecţii, după sîngerări, în anemia feriprivă ş.a.

Puncţia biopsie, care dă în plus informaţii despre „arhitectura" măduvei, este necesară în cazurile în care puncţia aspiratoare nu aduce date suficiente pentru diagnostic, de ex. în aplazia medulară, mielofibroză, în unele forme de leucemii acute ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

Eritrocitul este o celulă adaptată pentru transportul oxigenului (şi al bioxidului de carbon), funcţie îndeplinită prin hemoglobină, care ocupă 1/3 din volumul eritrocitar ; deşi lipsit de nucleu, eritrocitul desfăşoară activităţi metabolice care permit menţinerea hemoglobinei, a membranei, formei şi compoziţiei celulare în stare funcţională normală timp de aprox. 120 zile.

Primul precursor eritrocitar (recunoscut) în măduvă este proeritroblastul (tabel V.2, planşa color I : 2, a —), care în cursul a trei diviziuni

Tabelul V.2

Caracterele celulelor din seria eritrocitară

Denumire	Dimensiuni	Nucleu	Citoplasmă
Proeritroblast	14—20 μ	mare, cu structură fin granulată; 1—2 nucleoli slab delimitaţi	redusă, cu aspect omogen, intens bazofilă cu o zonă mai deschisă perinuclear
Eritroblast bazofil	12—17 μ	mai mic, cu cromatină mai densă, fără nucleoli	bazofilă, mai întinsă
Eritroblast policromatofil	12—15 μ	în scădere (7—9μ), cu cromatină în blocuri mari	nuanţă verzuie, apoi către roz-violaceu
Eritroblast oxifil	8—12 μ	mic, condensat (fără structură)	culoare roz cu zone violacee
Reticulocit	7,5— 9 μ	(fără)	culoare roz cu policromatofilie difuză sau zonală
Eritrocit	7— 9 μ	(fără)	culoare roz cu zonă mai clară în centru

succesive (v. fig. 5.1) suferă transformări morfologice caracterizate prin : scăderea volumului celular ; scăderea bazofiliei citoplasmei, care se încarcă treptat cu hemoglobină ; scăderea treptată a volumului nuclear cu condensarea cromatinei şi în cele din urmă expulzia nucleului din celulă. În cursul acestui proces de maturaţie se disting stadiile de proeritroblast, eritroblast bazofil, policromatofil şi oxifil ; reticulocitul, rezultat după expulzia nucleului, se transformă în cîteva zile în eritrocit matur, prin pierderea aparatului ribozomal.

Fixarea şi cedarea uşoară a oxigenului este asigurată de complexitatea structurală a moleculei de hemoglobină (două perechi de lanţuri polipeptidice cu structuri spaţiale precis determinate de grupările laterale ale aminoacizilor, legate de cîte o moleculă de protoporfirină cu un atom de fier bivalent în centru). Sursa de energie pentru metabolismul eritrocitar (fig. 5.5) o constituie glicoliza anaerobă ; cîştigul de ATP rea-

Scanned with OKEN Scanner

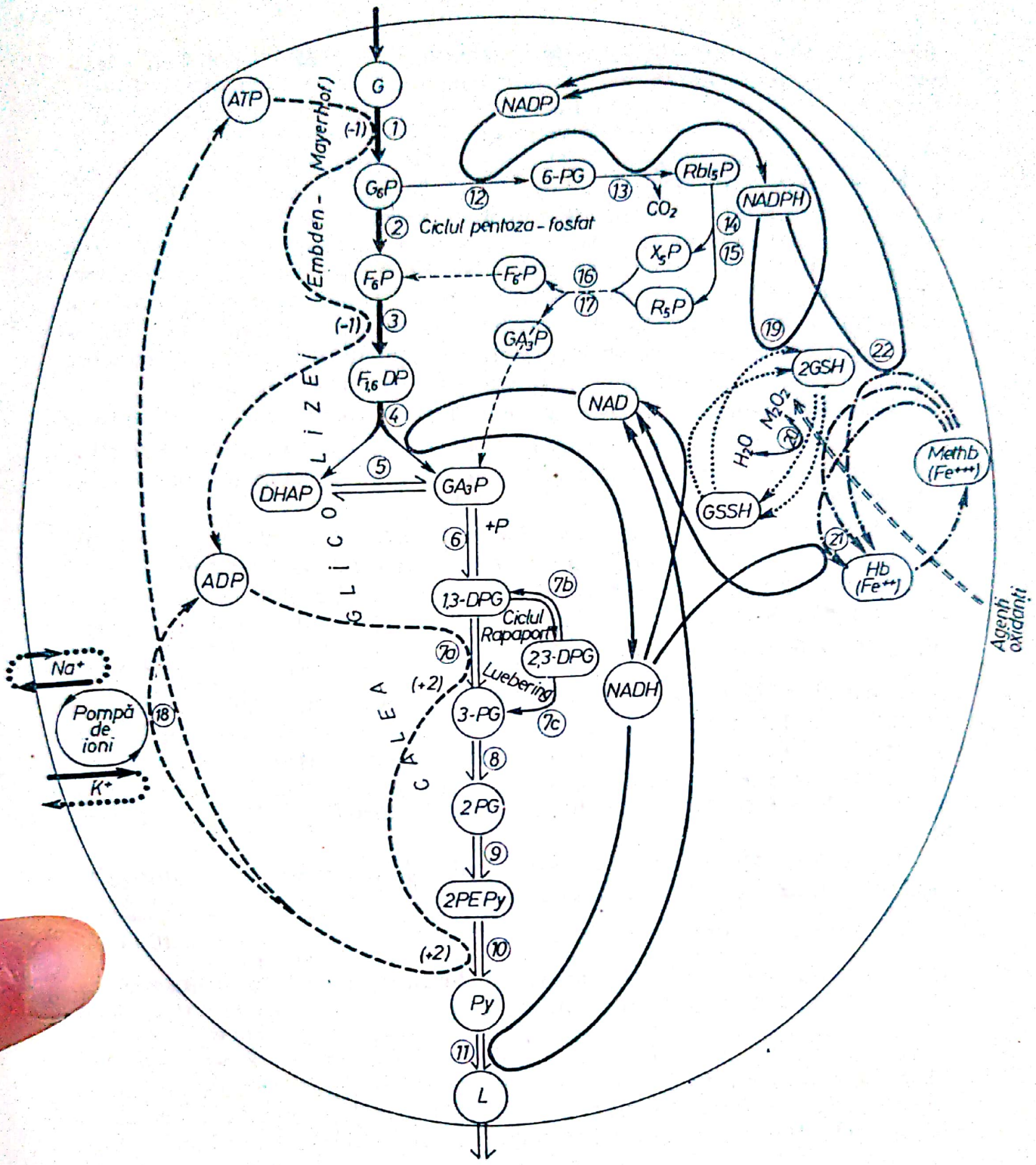


Fig. 5.5. Reprezentarea schematică a metabolismului eritrocitar.

Este figurată *calea glicolitică*, în care glucoza este fosforilată, apoi transformată în fructoză şi fosforilată a doua oară ; urmează scindarea în două trioze (monofosforate), o fosforilare (neenzimatică), apoi două defosforilări (cu cîştig de ATP) ; ciclul accesor Rapport — Luebering serveşte la economisirea producţiei de energie. În ciclul *pentozo-fosfatului* ia naştere (prin două dehidrogenări şi pierdere de CO_2) ribulozo-5-fosfatul, care (prin xilulozo-5-P şi ribozo-5-P) reintră în calea glicolitică. Energia furnizată de glicoliză este preluată în *circuitul ADP-ATP* şi utilizată (între altele) pentru alimentarea „pompei ionice" (enzimă : ATP-aza). *Sistemele reductoare* se alimentează prin intermediul unor dehidrogenaze din ciclul pentozo-fosfatului şi din calea glicolitică, avînd ca intermediari ciclurile *NADPH — NADP* şi *NADH — NAD*, care cedează ionii de H+ *glutationului* (2GSH—GSSG) şi *methemglobinei* (Hb-Methb), cu ajutorul a cîte unei hemoglobin-reductaze ; methemoglobina poate fi redusă şi direct de către glutation (GSH), care mai intervine şi în alte reacţii de reducţie (prin enzima glutation peroxidaza).

Enzimele figurante în schema sînt : *1.* hexokinaza ; *2.* fosfogluco-izomeraza ; *3.* fosfofructo-kinaza *4.* aldolaza ; *5.* triozofosfat izomeraza ; *6.* gliceraldehidfosfat dehidrogenaza ; *7.a.* fosfoglicerat kinaza ; *7. b.* difosfoglicerat mutaza ; *7. c.* difosfoglicerat fosfataza ; *8.* fosfoglicerat mutaza ; *9.* enolaza ; *10. piruvat kinaza ; 11.* lactat dehidrogenaza ; *12. glucozo-6-fosfat dehidrogenaza ; 13.* 6-fosfogluconat dehidrogenaza ; *14.* epimeraza ; *15.* fosforibozo-izomeraza ; *16.* transketolaza ; *17.* transaldolaza ; *18.* adenozin-trifosfataza (ATP-aza) ; *19.* glutation reductaza ; *20.* glutation peroxidaza ; *21.* NADH-hemoglobin reductaza (diaforaza) ; *22.* NADPH-hemoglobin reductaza.

Scanned with OKEN Scanner

lizat servește la alimentarea „pompei ionice" și a altor activități metabolice la nivelul membranei ; o altă cale metabolică a glucozei alimentează cu ioni H^+ sistemele reductoare ale eritrocitului, care apără hemoglobina și alte structuri de acțiunea agenților oxidanți.

Celor aproape 2500 gr. eritrocite din circulație (din care se distrug și trebuie înlocuite zilnic aproape 25 g) le corespund în măduvă cam 50 g de eritroblaști, care, la capătul unei evoluții de 4—5 zile, se transformă în eritrocite ; capacitatea funcțională a măduvei normale este însă mult mai mare, eritropoieza putînd crește de 6—8 ori peste valorile normale. Distrucția eritrocitară fiziologică se datorește epuizării treptate a enzimelor celulare, urmată de alterări funcționale și structurale. Reglarea producției eritrocitare se face prin eritropoietină (formată în rinichi), care stimulează diferențierea celulelor stem în proeritroblaști.

Metodele uzuale de investigare cantitativă și calitativă a eritrocitelor sînt examenul morfologic al sîngelui, determinarea hematocritului (Ht), numărarea eritrocitelor (prezentată mai înainte), precum și dozarea hemoglobinei (Hb).

Dozarea hemoglobinei se face în mod obișnuit fotometric, prin compararea cifrei de extincție (E) a probei de sînge (diluată 0,02 ml în 5 ml soluție Drabkin, pentru eliberarea Hb din eritrocite și transformarea ei în cianmethemoglobină) cu aceea a unei soluții standard (S) cu concentrație (C) cunoscută, formula de calcul fiind : $C = C_s \times \frac{E}{E_s}$. Dozarea cu aparatul Sahli (constînd în tratarea probei de sînge (0,02 ml) cu acid clorhidric N/10 și diluarea ei picătură cu picătură pînă la egalizarea nuanței de culoare cu aceea a etalonului de sticlă, rezultatul fiind citit direct pe diviziunile tubului) este mult mai puțin precisă. Valorile normale sînt în jur de 15 ($\pm$ 2) g/100 ml sînge la bărbați și 13 ($\pm$ 2) g/100 ml la femei.

Din cifrele Ht, E și Hb, se pot calcula diferiți *indici eritrocitari*, din care cei mai importanți pentru diagnostic sînt :

— *volumul eritrocitar mediu* $\left(\text{VEM } (\mu^3) = \frac{\text{Ht}(\%)}{\text{E (mil./mm}^3)} \times 10\right)$, cu valori normal : 87 ($\pm$ 5) μ^3 ; servește la definirea caracterului macrocitar, normocitar sau microcitar al anemiilor ;

— *hemoglobina eritrocitară medie* $\left(HEM_{(\mu\mu g)} = \frac{\text{Hb (g/100 ml)}}{\text{E (mil./mm}^3)} \times 10\right)$, cu valori normale : 29 ($\pm$ 3) $\mu\mu$g ; scăderile definesc starea de hipocromie (încărcare redusă a eritrocitelor cu Hb), dar și microcitoza simplă, în timp ce creșterile se datoresc totdeauna creșterii volumului eritrocitar (macrocitozei) ; aceeași semnificație are și *„indicele de culoare"* sau *„valoarea globulară"* $\left(Vgl = \frac{\text{Hb (g/100 ml sînge)}}{\text{E (mil./mm}^3) \times 3}\right)$, cu valori normale de 1 ($\pm$ 0,15) ;

— *concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare* $\left(\text{CHEM (gHb/100 ml E)} = \frac{\text{Hb (g100)}}{\text{Ht (\%)}} \times 100\right)$, cu valori normale de 34 ($\pm$ 2) % ; CHEM este indicatorul cel mai fidel al hipocromiei.

Scanned with OKEN Scanner

O altă metodă destinată să aprecieze mărimea eritrocitelor este determinarea *diametrului eritrocitar mediu (DEM)*, care se efectuează prin măsurarea (cu ajutorul unui micrometru introdus în ocularul microscopului) a 250—500 diametre eritrocitare ; departajînd eritrocitele numărate pe diferite mărimi de diametru și înscriind valorile pe un sistem de ordonate, se obține curba Price-Jones, al cărei vîrf corespunde cu diametrul eritrocitar mediu, iar lărgimea bazei arată gradul de variație a diametrelor eritrocitare (anizocitoza) (fig. 5.6).

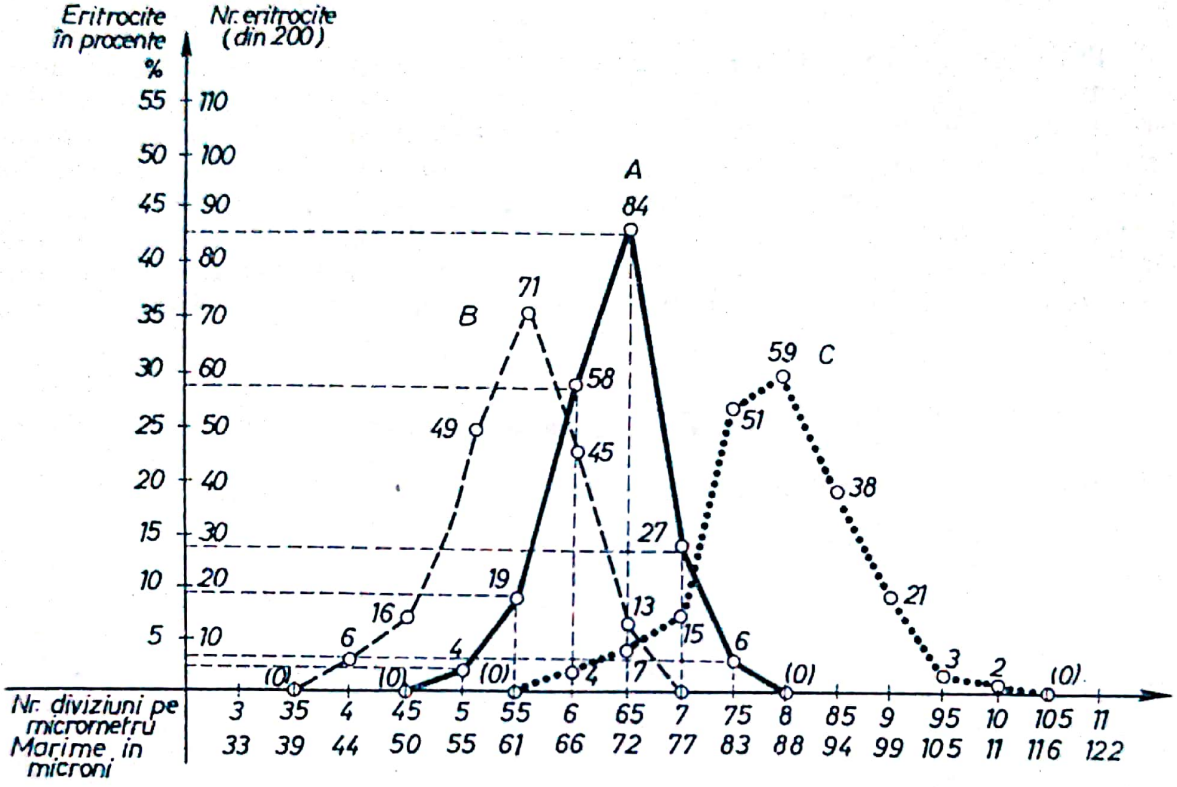


Fig. 5.6. Curba Price-Jones.

A. pe sînge normal ; *B.* într-un caz de microcitoză ; *C.* într-un caz de anemie macrocitară. Cifrele de pe repere reprezintă numărul de eritrocite (din 200) de dimensiunile respective ; pe abscisă sînt trecute dimensiunile, în diviziuni ale micrometrului (sus) și în microni (pe rîndul de jos). (În figură o diviziune corespunde cu 1,1 microni.)

Determinarea numărului de reticulocite este un test foarte important pentru evaluarea capacității producției medulare de eritrocite.

După enucleerea eritroblastului oxifil, reticulocitul păstrează un timp (2 zile în măduvă + 1—2 zile după trecerea în circulație) complexe ribonucleoproteinice, datorită cărora apare la colorația panoptică cu o nuanță albăstruie discretă — macrocite policromatofile ; (v. planșa color II, a). Folosind o colorație supravitală (albastru de cresil, verde Ianus etc., fără fixare prealabilă cu alcool), colorantul se fixează pe aceste structuri, care apar sub forma unei rețele fine cu puncte îngroșate (planșa color II, f.) ; se calculează proporția de reticulocite la 100 de elemente eritrocitare prin examinarea mai multor cîmpuri microscopice totalizînd 1000 de elemente.

Valorile normale ale cifrei de reticulocite se situează între 0,3% și 2%, corespunzînd cu înlocuirea zilnică a aproximativ 1% din masa eritrocitară.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru evaluarea producției medulare în caz de anemie, cifra de reticulocite se înmulțește cu raportul dintre Ht bolnavului și cel normal $\left(\frac{Ht}{45}\right)$; deoarece, proporțional cu severitatea anemiei, reticulocitele părăsesc mai curînd măduva, iar timpul de persistență în circulație crește corespunzător, se recomandă o nouă corecție, împărțind cifra de reticulocite cu coeficientul n (= 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; pentru Ht = 45%, respectiv 35%, 25%, 15%), după formula : $\frac{\text{Ret. \%}}{n} \times \frac{Ht}{45}$.

Patologia eritrocitară se împarte în anemii și poliglobulii. După mecanismul lor patogenetic (tabel nr. V.3) se deosebesc trei grupe mari de *cauze ale anemiilor :* I. producție scăzută (prin lipsă de diferențiere, prin lipsă de maturare, prin restrîngerea spațiului hematopoietic) ; II. distrucție crescută în circulație (prin factori extraeritrocitari, prin defecte intraeritrocitare) ; III. pierderi extravasculare (hemoragie) ; IV. o grupă suplimentară este rezervată pentru formele în care intervin mecanisme complexe (de ex. anemiile din bolile renale, hepatice, endocrine).

Tabelul V. 3

Clasificarea etiopatogenetică a anemiilor

I. Anemii prin producție scăzută de eritrocite
   A. prin lipsă de formare a eritroblaștilor
      — anemie aplastică (idiopatică, ereditară, după citostatice sau iradiere)
      — eritroblastopenie izolată (tumoră de timus, prin anticorpi, idiopatică)
   B. prin deficit de maturare a eritroblaștilor
      — tulburări ale diviziunii celulare (sinteză deficitară de ADN): anemii megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12} sau acid folic; după tratament cu „antimetabolite" sau alte medicamente; unele anemii „refractare", eritremie etc.
      — tulburări ale maturației citoplasmatice: sinteză deficitară de Hb (deficit sau tulburări de utilizare a fierului, anemii sideroblastice, talasemii).
   C. prin restricția spațiului hematopoietic (mieloscleroze, leucemii și limfoame, mielom, metastaze carcinomatoase, boală Gaucher etc.).

II. Anemii prin distrucție eritrocitară crescută (anemii hemolitice)
   A. prin defecte intraeritrocitare
      — ereditare: defecte enzimatice (ale glicolizei, ale sistemelor reductoare); defecte ale sintezei de globină (hemoglobinopatii și talasemii); anomalii ale membranei (sferocitoza, eliptocitoza ereditară și altele); porfiria eritropoietică.
      — dobîndite: hemoglobinuria paroxistică nocturnă, saturnism.
   B. prin factori extraeritrocitari
      — anticorpi (A.H. autoimune și izoimune)
      — agenți infecțioși (malaria, toxoplasma, clostridii etc.).
      — sechestrare splenică (ciroză hepatică, diverse splenomegalii).
      — fragmentare eritrocitară (valvule cardiace artificiale, nefroangioscleroză, cancer etc.)
      — factori fizici și chimici (arsuri, venin de șerpi etc).

III. Anemii prin pierdere extravasculară de eritrocite (hemoragie acută, hematoame mari etc.).

IV. Anemii prin mecanisme complexe (anemiile din bolile inflamatorii cronice, boli renale cronice, boli endocrine, ciroza hepatică etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru orientarea diagnostică este utilă și *clasificarea morfologică*, după mărimea eritrocitelor, în : 1. anemii macrocitare (megaloblastice și nemegaloblastice), 2. anemii microcitare hipocrome (prin sinteză deficitară de hemoglobină) și 3. anemii normocitare normocrome (anemii posthemoragice, hemolitice, aplazice și multe altele).

Anemiile hipocrome au ca element fiziopatologic comun sinteza scăzută de hemoglobină, tradusă prin aspectul hipocrom al eritrocitelor.

La examenul morfologic al sîngelui eritrocitele hipocrome au zona centrală palidă mai întinsă (vezi planșa color II, b.), zona periferică colorată reducîndu-se uneori pînă la dimensiunile unui inel subțire („anulocite"). Hipocromia se reflectă mai exact în scăderea sub normal a valorilor unor indici eritrocitari : CHEM și HEM (tabelul V. 4).

La nivelul măduvei osoase se constată o slabă hemoglobinizare a eritroblaștilor, care apar bazofili (chiar în stadiile cu nucleu maturat), adesea cu citoplasmă „zdrențuită" ; există o hiperplazie a seriei eritroblastice, proporțională cu severitatea anemiei.

Tabelul V.4.

Variația indicilor eritrocitari în anemiile microcitare și hipocrome (după Wintrobe)

	VEM (μ3)	HEM (μμg)	CHEM (gHb/100 ml E)
Normal	83— 96	28—34	32—36
Hipocromie	83—100	23—31	28—31
Microcitoză	70— 82	22—27	32—36
Hipocromie cu microcitoză	50— 79	11—29	24—31

Formarea insuficientă de hemoglobină poate ține de fiecare din componentele acesteia : globina, protoporfirina și fierul.

Sinteza deficitară a globinei se întîlnește în talasemii (vezi Anemiile hemolitice).

Deficitul de formare a hemului rezultă din blocarea uneia din reacțiile enzimatice ale sintezei acestuia. Cauzele pot fi un deficit congenital sau dobîndit al enzimelor respective, inhibarea activității lor (de ex. în saturnism) sau tulburări în metabolismul vitaminei B_6. Caracteristicile principale ale acestei grupe de anemii sînt încărcarea masivă cu fier (neutilizat) a mitocondriilor eritroblaștilor (sideroblaști inelari), hiperplazie eritroblastică cu eritropoieză ineficientă, sideremie crescută cu depuneri masive de fier în diverse organe (hemosideroză).

Tulburările metabolismului fierului constituie cauzele cele mai frecvente de anemie hipocromă, pe primul loc din această grupă fiind *anemia feriprivă*.

Din cantitatea totală de fier a organismului (4—5 g), 2/3 sînt conținute în hemoglobina eritrocitară, iar restul este depozitat în celulele SRH ; fierul mioglobinic (0,15 g), fierul de transport și fierul unor enzime celulare reprezintă cantități mult mai mici. Fierul hemoglobinic, mioglobinic și enzimatic apare legat de nuclee porfirinice, necesare pentru funcțiile „respiratorii" (fier heminic, bivalent), în timp ce fierul de depozit și de transport se leagă direct de proteine (fier neheminic, trivalent).

Există un echilibru între pierderile de fier (în jur de 1 mg/zi, mai ales prin descuamarea epiteliului intestinal ; la femei de două ori mai mult datorită men-

Scanned with OKEN Scanner

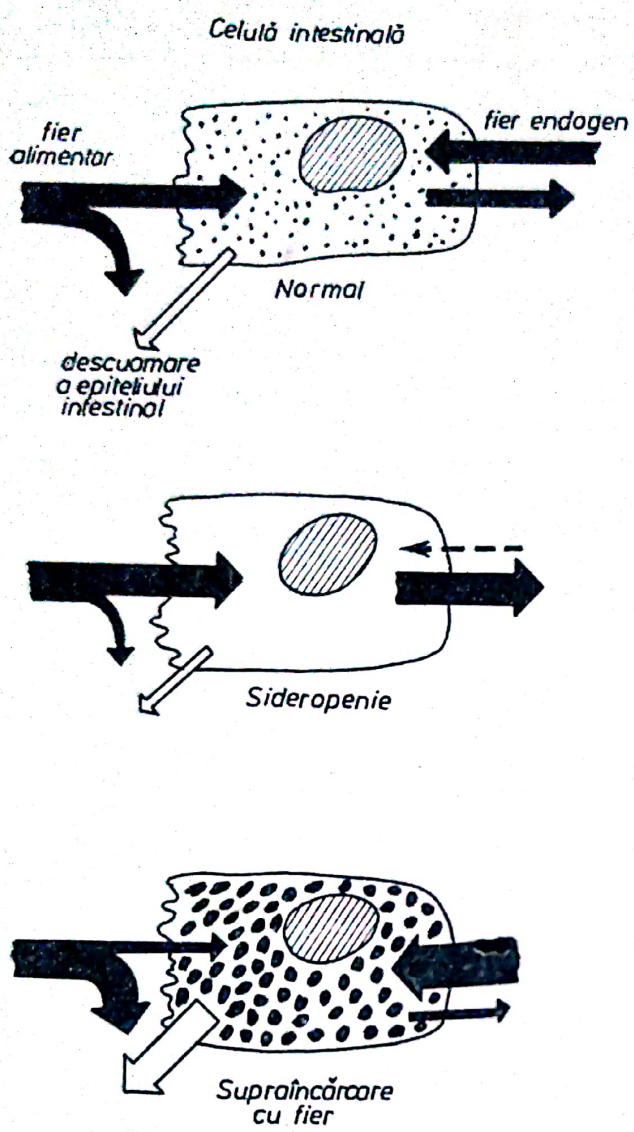


Fig. 5.7. Reglarea absorbției intestinale a fierului conform concepției „blocului mucoasei" (după Wintrobe).

În mod normal celula epitelială intestinală conține o cantitate de fier endogen, ceea ce limitează absorbția de fier alimentar ; excesul de fier se elimină prin descuamarea epiteliului. În *sideropenie* celula este foarte săracă în fier, ceea ce permite absorbția unei cantități mari din intestin ; descuamarea este redusă. În caz de *supraîncărcare cu fier* a organismului, epiteliul intestinal se încarcă cu fier endogen, ceea ce reduce absorbția și mărește descuamarea.

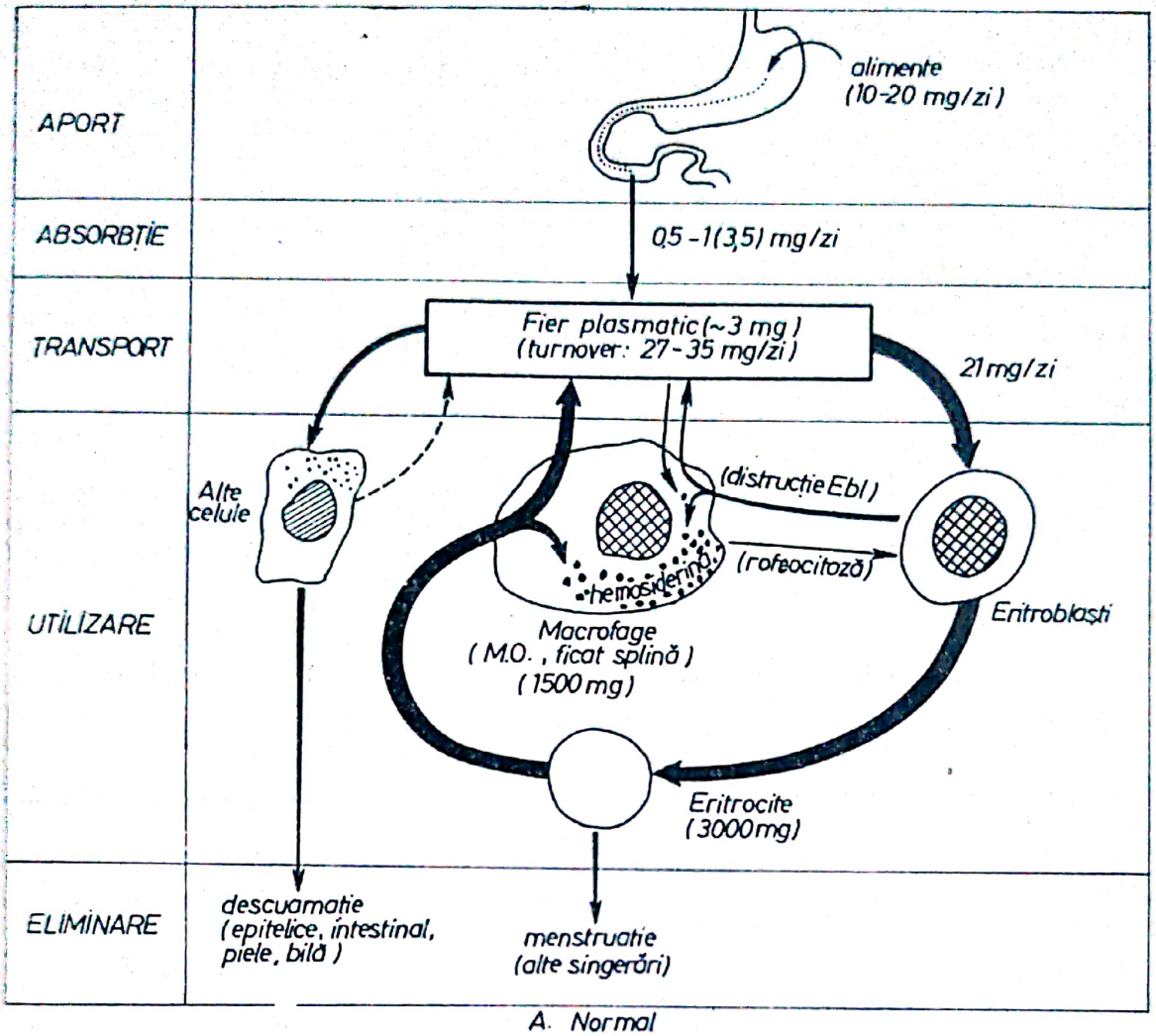
struației, și încă mai mult în sarcină) și între absorbția intestinală (în duoden și jejunul proximal). Absorbția fierului alimentar este favorizată de substanțele reductoare (acidul ascorbic, cisteina), aciditatea gastrică normală, fructoza etc. și inhibată de fitatii din cereale, fosfați, oxalați, fosfolipide ; cantitatea absorbită crește în sideropenie și în eritropoieza accelerată, unul din mecanismele de reglare fiind situat chiar la nivelul celulei epiteliale intestinale (fig. 5.7).

Circulația plasmatică a fierului este asigurată de transferină, care cedează eritroblaștilor fierul preluat de la celulele macrofage. (O parte din fier poate trece direct din macrofage în eritroblaști). Concentrația fierului plasmatic (70—150 μg/100 ml) reprezintă cam 1/3 din capacitatea totală de legare (CTL) a transferinei. Circulația fierului în organism (v. fig. 5.8.) este foarte activă : aproximativ 30 mg fier părăsesc plasma în 24 ore, din care cca 21 mg sînt încorporate în eritroblaști (și reticulocite) ; după distrucția eritrocitară hemoglobina este descompusă în macrofage și fierul ajunge din nou în plasmă sau poate intra în depozit sub formă de feritină (conglomerat de hidroxifosfat feric + o porțiune proteinică : apoferitina) sau hemosiderina (un complex mai greu mobilizabil).

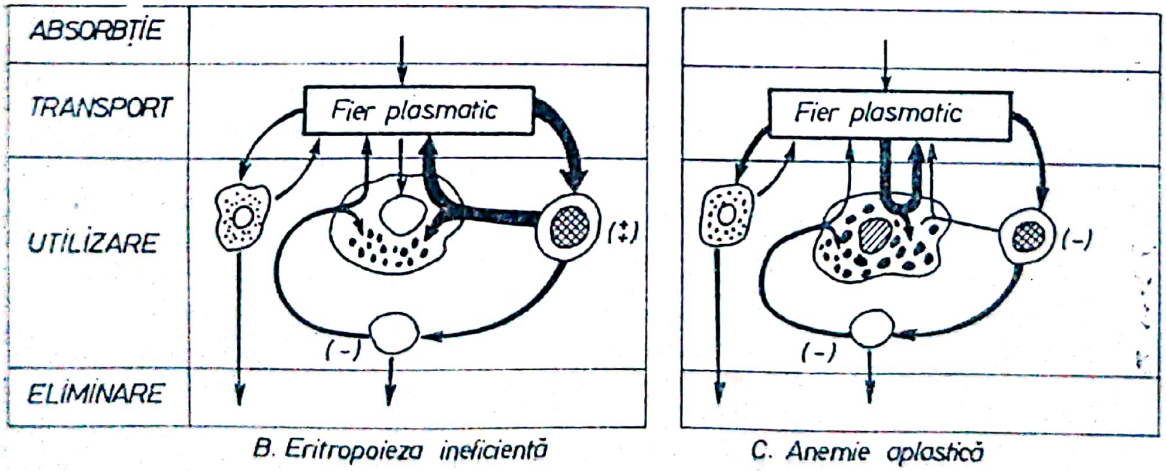
Tulburările metabolismului fierului pot interesa oricare din verigile acestuia (absorbție, transport, depozitare, utilizare, eliminare) ; cel mai frecvent întîlnită este sideropenia (deficitul cantitativ de fier), realizată prin mecanisme variate (tabel V.5). Într-o serie de boli cronice mecanismul principal al anemiei este o retenție crescută a fierului în macrofage (anemii hipocrome cu sideremie scăzută (în general, moderat) și fier medular crescut.

Determinarea sideremiei se bazează pe reacția de culoare dată de fierul plasmatic (liberat cu acid clorhidric) în prezența ortofenantrolinei ; pentru evitarea erorilor este necesar ca bolnavul să nu fi luat medica-

Scanned with OKEN Scanner



A. Normal



B. Eritropoieza ineficientă C. Anemie aplastică

Fig. 5.8. Reprezentarea schematică a circulației fierului din organism.

A. Normal : majoritatea fierului care iese din plasmă este încorporat în eritroblaști ajungînd în circulație ca fier eritrocitar, de unde (după catabolizarea hemoglobinei în macrofage) ajunge din nou în plasmă ; fracțiunea reținută în macrofage (din eritroblaștii distruși intramedular și din hemoglobina eritrocitară catabolizată) este redusă (hemosiderină în limite normale). *B. În eritropoieza ineficientă :* majoritatea fierului încorporat în eritroblaști (care sînt în număr crescut) se întoarce în plasmă prin intermediul macrofagelor (distrucție intramedulară crescută, producție eritrocitară scăzută) ; fierul plasmatic și hemosiderina medulară sînt crescute. *C. În anemiile aplastice* încorporarea în eritroblaști și eritrocite este scăzută (Ebl. în număr scăzut) ; schimburile fierului plasmatic (mult crescut) se fac cu macrofagele (și alte celule), care se încarcă masiv cu fier.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.5

Clasificare etiopatogenetică a anemiilor prin tulburarea metabolismului fierului

Tipul de anemie	Etiopatogeneză	Mecanisme fiziopatologice
1	2	3
I. *Anemii feriprive* (=deficit cantitativ de fier)	A. prin aport scăzut	
	1. prin alimentație deficitară	— fierul în cantități insuficiente sau în combinații greu resorbabile
	2. prin tulburări de absorbție	
	a. în aclorhidrie	— reducere deficitară a Fe^{+++}
	b. după operații pe stomac (gastrectomii, gastroenteroanastomoze)	— eliminarea acidului clorhidric, scurt-circuitarea duodenului, accelerarea tranzitului jejunal
	c. sindroame de malabsorbție (enteropatia glutenică, sprue și altele)	— alterarea structurilor mucoasei intestinale
	B. prin cerințe crescute	— (+ aport scăzut relativ)
	1. perioada de dezvoltare	
	a. la naștere	
	— deficit de fier la mamă — imaturitate — gemelaritate	} rezerve scăzute de fier
	— accidente perinatale — pensarea prematură a cordonului ombilical	} pierdere de sînge
	b. în copilărie (în legătură cu alimentație deficitară și diverse stări patologice)	— necesități crescute + aport deficitar sau pierderi
	2. în sarcină și lăuzie	— transfer de fier către făt (680 mg); — sîngerare la naștere; — pierdere prin lactație;
	C. prin pierderi crescute (sîngerări)	— (± aport insuficient)
	1. sîngerări gastrointestinale (hemoroizi, ulcer gastro-duodenal, cancere, hernie hiatală, diverticuli, colită ulceroasă, ankylostomiază etc.) 2. sîngerări genitale (hipermenoree, endometrite etc.) 3. sîngerări nazale (de diverse cauze) 4. sîngerări urinare (diverse afecțiuni reno-vezicale)	} (apar adesea și în cadrul sindroamelor hemoragice)
	5. Sîngerări traumatice (externe sau interne cu diverse localizări); emisii de sînge	
	6. hemosideroza pulmonară idiopatică	— sîngerări în interstițiul pulmonar cu sechestrarea fierului în macrofage

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.5 (continuare)

1	2	3
	7. sindroame hemoragice (trombocitopenii, tulburări de coagulare, telangiectazie ereditară etc.; în leucemii).	— hemoragii cu diverse localizări
	8. hemoglobinurii (HPN; unele anemii hemolitice autoimune)	— hemoliză intravasculară cu pierderea Hb prin urină
II. *Anemii secundare unor boli cronice* (= tulburări de utilizare a fierului)	A. În infecții cronice (Supurații pulmonare, tuberculoză, endocardită bacteriană subacută, osteomielită, infecții urinare și pelviene etc.)	— blocarea fierului în SRH
	B. În alte boli inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, lupus eritematos diseminat, arsuri etc.)	— idem
	C. În boli maligne (cancer, boala Hodgkin, leucemii, mielom)	— idem (± sîngerări, aport scăzut).

mente cu fier în ultimele 3 zile, iar recoltarea să se facă cu materiale speciale, lipsite de fier. Valorile normale ale sideremiei sînt în jur de 120 μg/100 ml (90—150 μg/100) la bărbați și 100μg/100 ml (70—120 μg/100) la femei, iar capacitatea totală de legare a transferinei (CTL) — în jur de 340 μg/100 ml, indicele de saturare $\left(\frac{\text{sideremie}}{\text{CTL}} \times 100\right)$ fiind de 20—45%. În anemia feriprivă sideremia este scăzută, uneori foarte mult, iar CTL — crescută caracteristic, indicele de saturare fiind sub 15%. În bolile inflamatorii cronice atît sideremia, cît și CTL sînt scăzute. Creșterea fierului plasmatic apare în distrucția crescută a eritrocitelor (a. hemolitice) sau a eritroblaștilor (eritropoieză ineficientă), apoi în tulburările de utilizare (anemii sideroblastice, anemii aplastice) sau prin descărcarea fierului din țesuturi (hemocromatoză), CTL fiind scăzută, cu singura excepție a hepatitei acute (fig. 5.9).

Determinarea hemosiderinei medulare se face pe frotiul colorat cu albastru de Prusia, evaluarea făcîndu-se după numărul și mărimea granulelor de fier din macrofage. Hemosiderina este absentă în anemiile feriprive, moderat crescută în anemiile din bolile cronice și anemiile hemolitice, mult crescută în anemiile sideroblastice.

Dacă după coloratia cu albastru de Prusia se face o supracolorare cu safranină, se pot pune în evidență sideroblaștii (în mod normal 30—50%); de valoare diagnostică este evidențierea sideroblaștilor inelari (cu granule mari în jurul nucleului) din anemiile sideroblastice.

Studiul metabolismului fierului cu radioizotopi **(ferokinetica). Administrînd intravenos fier radiocativ (Fe^{59}) și determinînd la anumite intervale radioactivitatea**

Scanned with OKEN Scanner

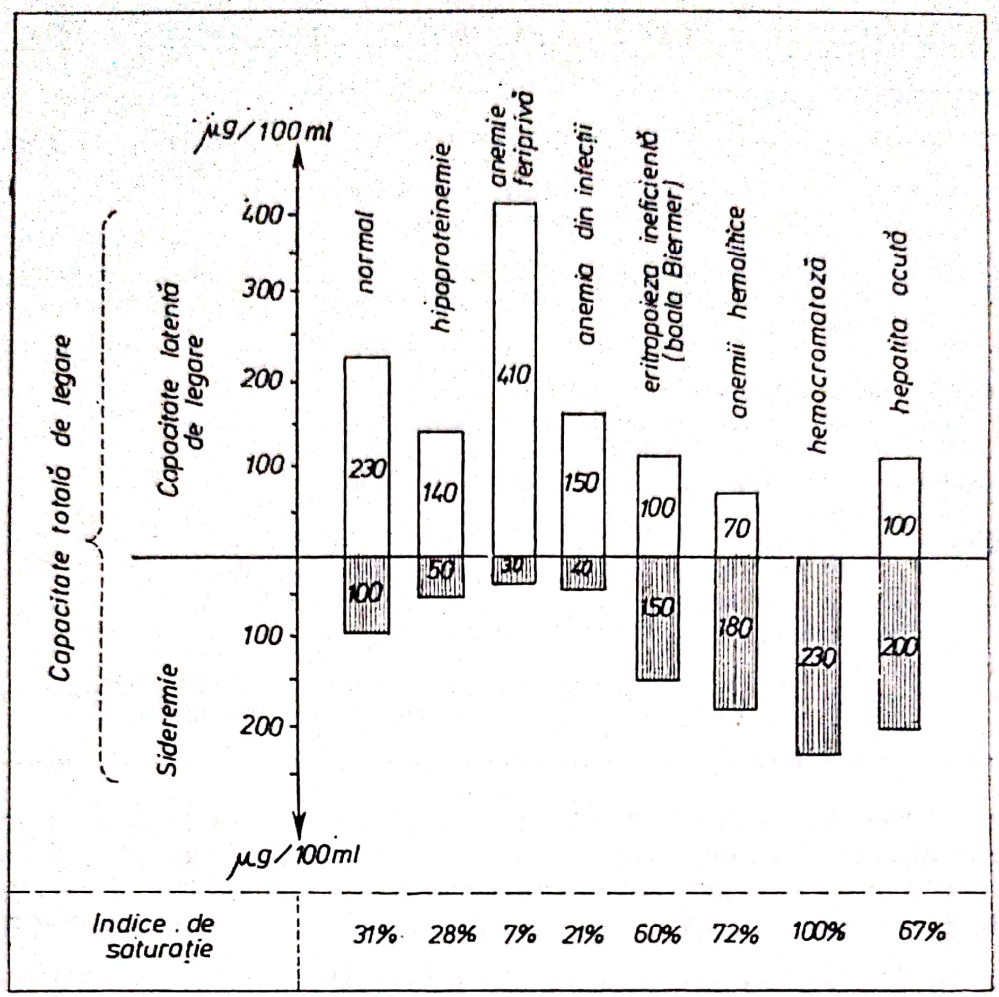


Fig. 5.9. Variațiile sideremiei în diferite situații.

Transferinemia (= capacitatea totală de legare — CTL) rezultă din nivelul sideremiei (figurat sub linie) și capacitatea latentă de legare — CLL (deasupra liniei) ; raportul dintre ele dă indicele de saturare. Valorile din figură reprezintă doar exemple, cifrele întîlnite în realitate putînd diferi foarte mult de acestea.

plasmei, a eritrocitelor, precum și radioactivitatea splinei, ficatului, sacrului, se pot obține informații asupra ritmului și locului de producție și distrucție a eritrocitelor, ca și asupra duratei lor de viață.

În principiu, se injectează intravenos o cantitate cunoscută de Fe^{59} și se determină volumul plasmatic din valoarea radioactivității plasmei și aceea a radioactivității injectate ; determinările ulterioare arată o scădere lineară a radioactivității plasmatice și permit să se stabilească (grafic) timpul de înjumătățire (T1/2) al acesteia (în mod normal 1,4 ore). Din această valoare se calculează *turnover-ul plasmatic al fierului* (în mg fier schimbat între plasmă și țesuturi în 24 ore) după formula :

$$\text{TPF (mg/zi)} = \frac{0{,}693}{\text{T 1/2 (în ore)}} \times \frac{\text{fier plasmatic}}{\text{(în µg/ml)}} \times \frac{\text{vol. plasmatic}}{\text{(în litri)}} \times \frac{24}{\text{(ore)}},$$

valorile normale fiind de 20—24 mg Fe/zi.

Determinînd în următoarele 10—12 zile radioactivitatea în hemolizatul de sînge total, se constată o creștere progresivă cu valori maxime (R_{mx}) de 70%—90%

din radioactivitatea injectată. Se calculează apoi *turnover-ul eritrocitar al fierului* (TEF) după formula TEF (mg/zi) = TPF (mg/zi) × R_{mx} (%); din această valoare se determină *fracția de înnoire a eritrocitelor* (FIE):

$$FIE = \frac{TEF}{\underset{(= 1\ mg)}{mg\ Fe/ml} \times \underset{(în\ ml)}{Ht}} = \frac{TEF,}{\underset{(în\ ml)}{Ht}},$$

care permite calcularea *duratei de viață a eritrocitelor* (DVE) după formula: $DVE = \frac{100}{FIE}$. TEF exprimă caracterul eficient sau ineficient al eritropoiezei, fiind crescut de ex. în anemiile hemolitice și scăzut în anemiile megaloblastice, anemiile refractare etc.

Determinările de suprafață dau informații importante asupra producției și distrucției eritrocitare. Astfel (fig. 5.10), în aplaziile medulare captarea medulară este redusă, cea mai mare parte a fierului ajungînd în SRH al ficatului și splinei; în osteomieloscleroza cu metaplazie mieloidă captarea medulară este de asemenea redusă și se înregistrează o captare rapidă și intensă la nivelul splinei și ficatului (activitate eritropoietică), de unde apare apoi în eritrocite; în anemiile hemolitice se înregistrează o captare medulară rapidă, urmată de eliberarea precoce în sînge și, ulterior, o acumulare în organele de distrucție (ficat, splină).

Anemiile megaloblastice. Acestea au la bază o tulburare a diviziunii celulare prin sinteză scăzută a acizilor nucleici datorită deficitului de acid folic sau de vitamină B_{12}, avînd ca rezultat o anemie prin hematopoieză ineficientă, cu morfologie celulară caracteristică (v. planșele color II, c și III, b).

Acidul folic (și, prin intermediul lui, vitamina B_{12}) intervin în sinteza nucleotidelor purinice și în sinteza timidilatului (nucleotid al ADN), ceea ce explică afectarea predominantă a sintezei ADN în deficitul acestor vitamine, ale cărui consecințe sînt reprezentate în fig. 5.11; tulburări identice au loc la nivelul granulo- și și trombocitopoiezei.

Diagnosticul megaloblastozei se bazează pe modificările megaloblastice din sîngele periferic (macromegalocitoză eritrocitară, granulocite mari, hipersegmentate, macrotrombocite; anemie de grad variabil, leucoși trombocitopenie în general ușoare) și mai ales din măduvă (hiperplazia seriei roșii cu transformare megaloblastică în proporții și grade variate); eritropoieza ineficientă se traduce prin hiperbilirubinemie (indirectă) cu reticulocitoză scăzută.

Vitamina B_{12} (ciancobalamina) formează coenzime transportoare de ioni H^+ sau de grupări metil, intervenind în metabolismul acidului propionic și în sinteza metioninei. Necesitățile zilnice de vitiamină B_{12} (2,5 μg) sînt acoperite cu surplus de aportul alimentar (alimente de proveniență animală); vitamina B_{12} este legată specific de factorul intrinsec (FI), secretat de mucoasa gastrică, și transportată la nivelul receptorilor mucoasei ileonului; după absorbție este legată de transcobalamina II, care o cedează rapid celulelor hepatice, fiind apoi preluată de transcobalamina I. Nivelul plasmatic normal al vitaminei B_{12} este între 200 și 900 μμg/ml, iar stocurile totale ale organismului — între 2000 și 5000 μg.

Scanned with OKEN Scanner

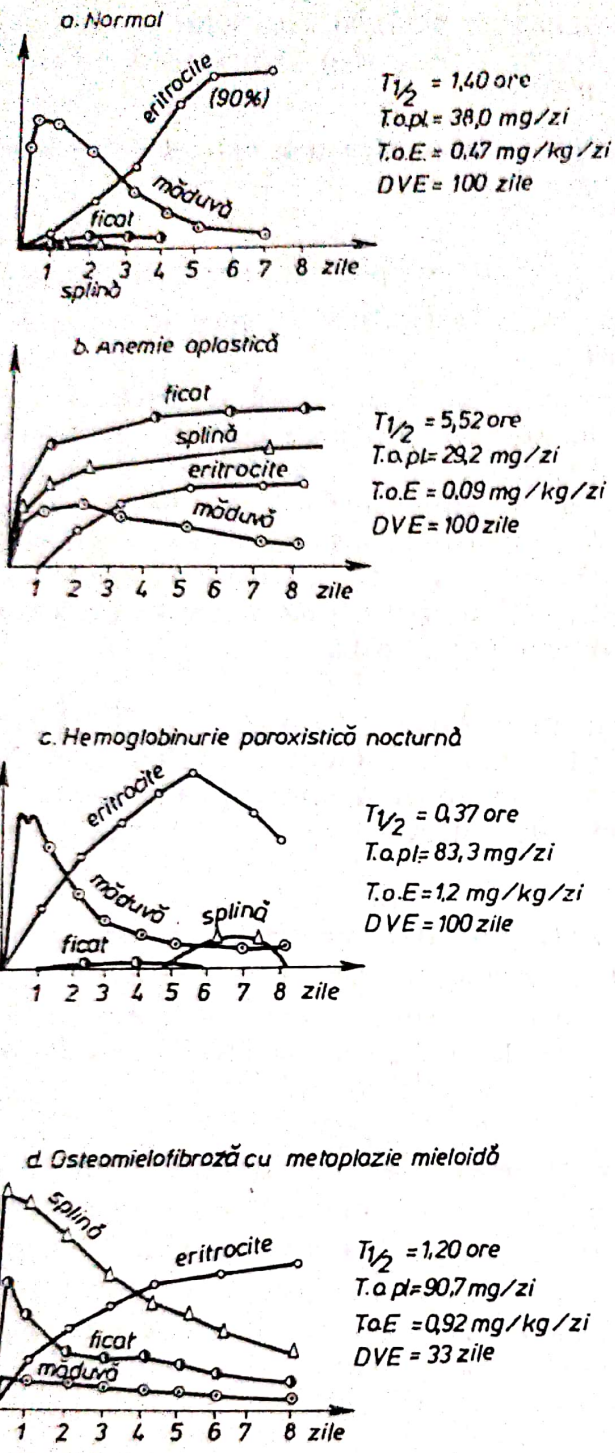


Fig. 5.10. Exemple de valori ferokinetice în diferite situații (după W i n t r o b e)

a. Normal : fierul este incorporat în măduvă în cantitate normală și scade treptat pe măsura în care apare în eritrocitele circulante ; captarea în ficat și în splină este neînsemnată. *b. Anemie aplastică :* incorporarea în măduvă și apariția în eritrocite a fierului sînt scăzute ; *c. Hemoglobinurie paroxistică nocturnă :* fierul injectat dispare rapid din măduvă și apare precoce în eritrocite (= eritropoieză accelerată) ; *d. Osteomielofibroză cu metaplazie mieloidă :* incorporarea în măduvă este redusă, în schimb fierul se incorporează în cantitate mare în ficat și splină și apare în eritrocite.

Dintre formele etiopatogenetice ale *deficitului de vitamina* B_{12} (tabelul V.6) pe primul loc se situează *boala Biermer,* datorită lipsei de absorbție a vitaminei B_{12}, ținînd de absența factorului intrinsec (prin mecanism autoimun), pe un fond predeterminat constituțional, caracterizată pe lîngă semnele megaloblastozei și ale deficitului de B_{12}, de achilie gastrică refractară la histamină, absorbție intestinală deficitară a vitaminei B_{12} corectabilă cu F.I., de prezența anticorpilor anti-F.I. în ser și, adesea, de un sindrom neurologic. Dintre celelalte forme ale deficitului de vitamină B_{12} au importanță clinică cele din rezecțiile gastrice totale, din afectarea severă sau rezecția ileonului, precum și formele cu consumare a vitaminei în intestin prin proliferare bacteriană anormală (stază intestinală) sau în infestarea cu botriocefal.

Diagnosticul deficitului de vitamină B_{12} se face prin constatarea scăderii nivelului ei în ser și a eliminărilor urinare crescute de acid metilmalonic ; alte elemente de diagnostic sînt răspunsul hematologic caracteristic la doze mici (1—5 μg/zi) de vitamină B_{12} și prezența unei neuropatii cu caractere speciale.

Determinarea vitaminei B_{12} *în ser* cu metode microbiologice utilizează microorganisme dependente de această vitamină (Euglena gracilis, Lactobacillul Leishmanii sau altele). În principiu se pune proba de testat într-un mediu optim, lipsit însă de vitamina B_{12} ; creșterea microorganismului (măsurată turbidimetric) este proporțională cu cantitatea de vitamină din proba de ser și se compară cu valorile obținute cu soluții de concentrații cunoscute. În deficitul de vitamină B_{12} valorile

Scanned with OKEN Scanner

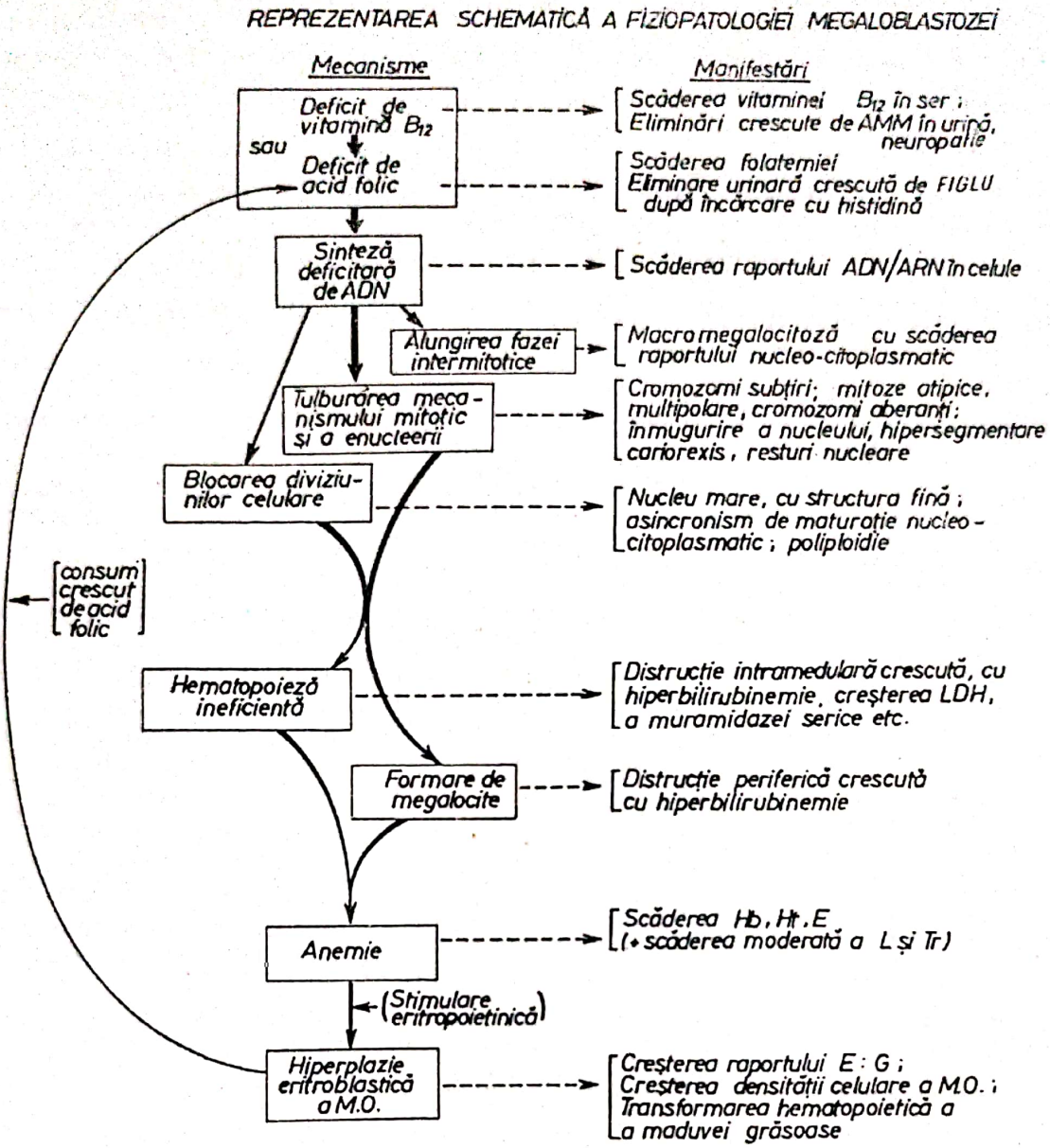


Fig. 5.11. Reprezentarea schematică a fiziopatologiei megaloblastozei.
În partea stîngă sînt figurate succesiunea și interrelațiile tulburărilor din geneza anemiei megaloblastice, iar în dreapta — corespondența lor cu manifestările clinice și de laborator.

serice scad sub (150) 100 μμl/ml, uneori foarte mult ; valori crescute se găsesc în leucemia granulocitară cronică și uneori în boli hepatice.

Eliminarea urinară de acid metilmalonic (metabolit al acidului propionic) arată în deficitul de B_{12} valori de zeci și sute de mg/zi (normal : 1—7 mg/zi), care scad după tratament.

Testul absorbției vitaminei B_{12} radioactive (testul Schilling) constă în administrarea orală a unei mici cantități de vitamină B_{12} radioactivă (0,5μCi), apoi (la 2 ore) intramuscular 1000 μg de vitamină B_{12} neradioactivă (cu scopul de a împiedica fixarea tisulară a vitaminei radioactive absorbite) și măsurarea radioactivității eliminate prin urină în următoarele 24 ore, care în boala Biermer este sub 2% din radioactivitatea administrată, valorile normale fiind peste 10% ; testul se repetă după două săptămîni cu administrare concomitentă de FI, care trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

normalizeze rezultatele. Rezultate fals pozitive se pot obține în situațiile care cresc fixarea tisulară sau scad eliminarea urinară a vitaminei B_{12} (boli inflamatorii, insuficiență cardiacă și renală).

Tabelul V. 6

Clasificarea fiziopatologică a deficitului de vitamină B_{12}

Natura deficitului	Mecanisme de producere	Situații clinice
I. *Deficit cantitativ*		
A. *Deficit absolut*	1. (Aport alimentar insuficient)	(malnutriție severă, regimuri vegetariene absolute)
	2. Consumare în intestin: proliferare bacteriană anormală; infestare cu botriocefal	stricturi intestinale, diverticuli, anse excluse; botriocefaloză (cu atașare înaltă)
	3. Absorbție insuficientă	
	a. prin lipsa factorului intrinsec prin anticorpi anti-F.I.; eliminarea substratului secretor; (defect genetic)	*boala Biermer*; rezecții gastrice totale, rar în cele parțiale, cancere gastrice etc.; (deficit congenital de F.I.)
	b. prin neatașarea F.I. + B_{12} pe receptorii intestinali: pH scăzut; (defect genetic)	insuficiență pancreatică, sindrom Zollinger-Ellison; (sindrom Immerslund)
	c. prin leziuni intestinale (celulare; histologice; rezecții)	alcoolism, PAS, neomicină; enteropatie glutenică, ileită terminală etc.; rezecții de ileon
B. *Deficit relativ*	(Consum crescut)	(sarcină, hipertiroidism, hematopoieză crescută, neoplazii)
II. *Deficit de utilizare*	(Depozitare hepatică deficitară; blocarea unor reacții enzimatice; deficite congenitale)	(ciroză hepatică; alcoolism (?), infecții (?); deficit de metilmalonil-CoA mutază ș.a.).

Acidul folic (a. pteroilglutamic) formează coenzime transportoare de „grupări de un carbon" care intervin în sinteza acizilor nucleici și în metabolismul unor aminoacizi; necesitățile zilnice (50—100 μg) sînt asigurate de folații alimentari (din legume, drojdie, carne, ouă ș.a.), care, după „deconjugare", sînt absorbiți prin duoden și jejun și ajung la celule (ficatul este un depozit principal).

Anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic (tabel V.7) sînt rareori pure, cel mai frecvent apărînd în cadrul unor „pluricarențe" (asociat mai ales cu deficitul de fier), tabloul hematologic fiind în general mai puțin tipic, polimorf (cu suprapunerea semnelor de sideropenie, infecție); cauzele cel mai des întîlnite sînt aportul alimentar deficitar, tulburările de absorbție din diferite suferințe gastrointestinale cronice, consumul crescut din sarcină și anemii hemolitice, alcoolismul, infecțiile.

Deficitul folic se evidențiază prin *determinări bacteriologice* cu Lactobacillus casei (valori normale: în ser — 6—21 mμg/ml; în eritrocite — 160—640 mμg/ml)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 7

Clasificarea fiziopatologică a deficitului de acid folic

Natura deficitului	Mecanisme de producere	Situații clinice
I. *Deficit cantitativ*		
A. *Deficit absolut*	1. Aport alimentar insuficient: alimente sărace în folați; mai rar preparare neadecvată	malnutriție (de cauze economice sau în diverse stări patologice)
	2. Prelucrare intestinală insuficientă: tranzit accelerat; inhibarea „conjugazelor" prin produși anormali de digestie, proliferare bacteriană etc.	sprue tropicală și sindroame de malabsorbție în general (rezecții gastrice)
	3. Absorbție insuficientă: leziuni intestinale (celulare; histologice; rezecții); rar — defect genetic.	enteropatia glutenică; diverse boli inflamatorii, limfoame etc.; alcoolism, anticonvulsivante; rezecții de jejun
B. *Deficit relativ* (prin necesități crescute)	1. consum crescut: transfer către făt; proliferare celulară crescută	sarcini (mai ales multiple); anemii hemolitice cronice, sîngerări, boli mieloproliferative (cancere extinse) etc.
	2. (eliminări crescute: urinară, intestinală, prin secreția lactată)	(tratament cu antifolice, hepatite, lactație prelungită)
II. *Deficit de utilizare*	1. Blocarea unor enzime de metabolizare: prin antifolice, infecții, alcool; (defecte congenitale)	tratament cu methotrexat, infecții urinare, alcoolism (deficit de formiminotransferază etc.)
	2. (Tulburări de depozitare în celule)	(ciroză hepatică, deficitul de vitamină B_{12})
III. *Deficit mixt*	Diverse combinații	de ex.: alcoolism + malnutriție; sarcină + infecție urinară etc.
Combinații cu alte deficite	mai ales cu deficitul de fier (proteine, diverse vitamine, minerale etc.).	mai ales în sindroamele de malnutriție și malabsorbție, sarcină etc.

și prin *testul de încărcare cu histidină* (15 g oral), măsurînd apoi eliminarea urinară de acid formiminoglutamic (normal : circa 100 µg/ml după 3—5 ore ; în deficit — creșteri mari).

Anemiile hemolitice. Anemiile hemolitice sînt stări patologice în care mecanismul de producere a anemiei este distrucția eritrocitară crescută (hiperhemoliza) ; bolile hemolitice pot fi compensate (fără anemie), dacă distrucția eritrocitară nu depășește capacitatea de rezervă a măduvei, sau decompensate.

Scanned with OKEN Scanner

Semnele generale ale hiperhemolizei ţin pe de o parte de distrucţia eritrocitară crescută (reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor, semne legate de catabolizarea crescută a hemului), pe de altă parte — de creşterea producţiei medulare (reticulocitoză, hiperplazie eritroblastică a M. O.).

Determinarea duratei de viaţă a eritrocitelor (DVE) se face în prezent prin metode de marcaj radioactiv cu substanţe încorporate selectiv în eritrocite ; există două tipuri de metode, principial diferite : 1) marcajul „în cohortă", cu substanţe care se încorporează în stadiul de eritroblast (Fe^{59}, glicina marcată cu N^{15} etc.), marcînd astfel eritrocite de aceeaşi vîrstă, rezultatul fiind o curbă în platou, terminată cu o pantă descendentă între 100 şi 120 zile ; 2) marcajul general („at random") al eritrocitelor circulante (de diferite vîrste) cu Cr^{51} (sau DFP^{32}), prin care se înregistrează o scădere lineară a radioactivităţii ; cu acest tip de metode DVE se determină din timpul de înjumătăţire a radioactivităţii (T1/2) (cu corecţia pentru pierderea de Cr^{51} din eritrocite) (fig. 5.12).

Tehnica constă în incubare (30 minute) a 50 ml sînge (recoltat pe stabilizator ACD) cu cromat de sodiu cu Cr^{51} avînd o radioactivitate totală de 1—2 μCi/kg de greutate corporală, după care se reduce excesul de cromat (neîncorporat) cu 50 mg

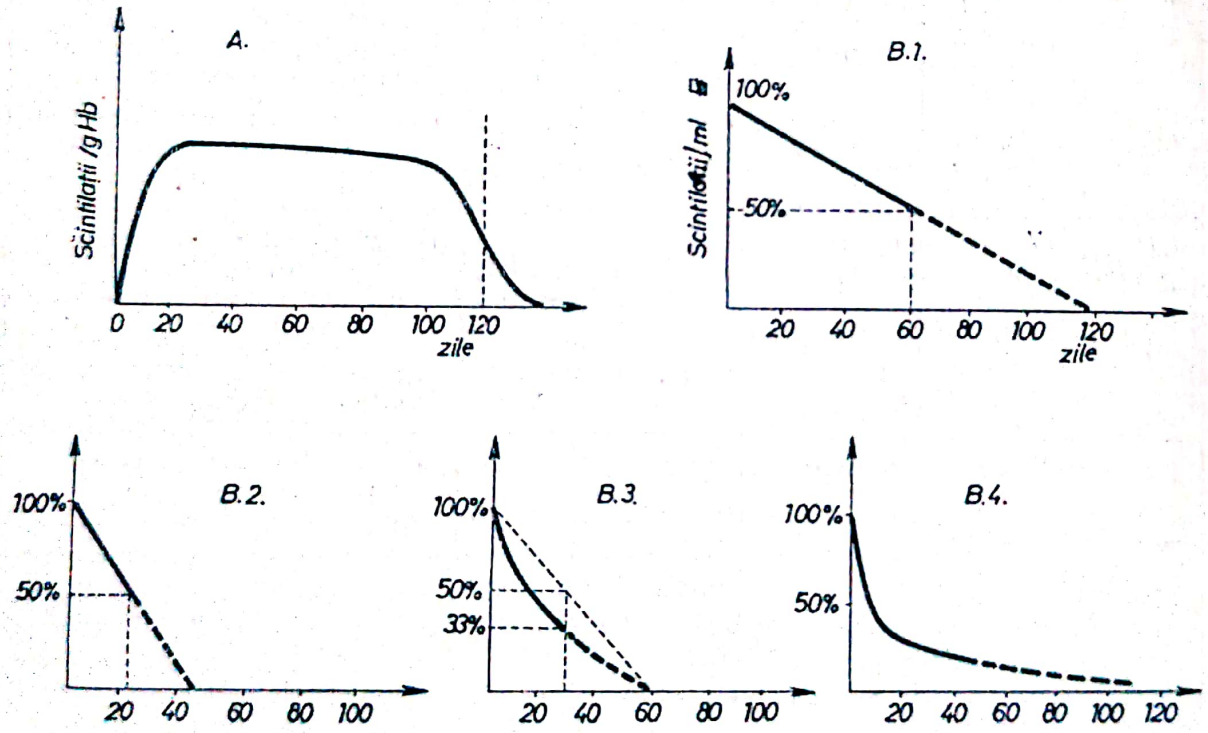


Fig. 5.12. Determinarea duratei de viaţă a eritrocitelor prin metode cu marcaj radioizotopic (după Wintrobe, modificat).

A : prin metodă de marcaj „în cohortă" (trasorul, incorporat în eritoblaşti, apare în următoarele cîteva zile în eritrocite şi se menţine mult timp în platou, scăzînd apoi în pantă către 120 zile (sînge normal) ; *B* : prin metodă de marcaj general a eritrocitelor circulante (pentru simplificare, graficele reprezintă situaţii ideale, fără pierderi de trasor prin eluţie) : 1 — sînge normal (graficul reprezintă o dreaptă descendentă ; momentul scăderii radioactivităţii cu 50% ($T^1/_2$ indică $^1/_2$ duratei de viaţă a eritrocitelor) ; 2. scurtarea uniformă a DVE (ca în majoritatea AH endoeritrocitare ; graficul reprezintă o dreaptă descendentă cu pantă mai înclinată) ; 3 — distrucţie eritrocitară de tip neselectiv (de ex. eritrocitele normale transfuzate unui bolnav cu AHAI, distruse — indiferent de vîrstă — într-o anumită proporţie ; rezultă o curbă cu o concavitate superioară ; în acest caz pentru $T^1/_2$ se consideră momentul în care radioactivitatea ajunge la 1/2 din valoarea iniţială) ; 4 — dublă populaţie eritrocitară, cu durate de viaţă diferite (de ex. în hemoglobinuria paroxistică nocturnă ; prima parte a graficului coboară abrupt (= populaţia sensibilă la hemoliză, după care continuă cu o pantă mai lină).

Scanned with OKEN Scanner

acid ascorbic, se îndepărtează plasma prin spălare cu ser fiziologic, se reinjectează eritrocitele marcate și se urmărește la interval de cîteva zile radioactivitatea.

Catabolismul hemoglobinei oferă informații foarte importante pentru aprecierea gradului și mecanismelor distrucției eritrocitare.

În *hemoliza extravasculară* aproape toată hemoglobina eliberată este captată de celule SRH, transformată în bilirubină și eliminată prin ficat în intestin, o mică parte fiind apoi reabsorbită și apărînd parțial în urină ca urobilinogen ; semnele ei sînt : *hiperbilirubinemia* („indirectă"), care poate fi apreciată și vizual după culoarea plasmei în tubul de hematrocrit sau de VSE ; eliminarea crescută de *corpi bilirubinici în scaun* (normal 40—280 mg/zi sau 10—20 mg pentru 100 g Hb circulantă ; în anemiile hemolitice crește de 2—10 ori) ; creșterea *urobilinogenului urinar*.

În *hemoliza intravasculară* hemoglobina, eliberată brusc în cantitate mare, circulă în plasmă (liberă sau legată de proteine), fiind pînă la urmă captată în SRH și transformată în bilirubină ; o parte se elimină prin urină, iar celulele tubilor renali se încarcă cu fier (din Hb) ; semnele ei caracteristice sînt : *hemoglobinemia* (apreciată după culoarea plasmei sau spectroscopic) ; *hemoglobinuria* (*idem* ; trebuie diferențiată de hematurie (prin absența eritrocitelor în sediment), de mioglobinurie ș.a.) ; *hemosiderinuria* (granule de hemosiderină în sedimentul urinar colorat cu albastru de Prusia) ; scăderea haptoglobinei (globulină serică fixatoare de Hb) ; formare de methemalbumină.

Răspunsul hematopoiezei la hemoliză se apreciază după reticulocitoza în sînge și hiperplazia „seriei roșii" în măduvă.

Mecanismele distrucției eritrocitare, adesea caracteristice pentru anumite tipuri de anemii, sînt în esență următoarele : hemoliza osmotică (rară in vivo ; rezistență osmotică scăzută in vitro se constată în cazul unor defecte de membrană eritrocitară sau defecte ale glicolizei sau ale formării de ATP), perforarea directă a membranei eritrocitare (prin acțiunea unor anticorpi fixatori de complement), fragmentarea eritrocitară (în anemiile microangiopatice) și eritrofagocitoza (mai ales în A. H. autoimune (o eritrofagocitoză parțială este extracția unor incluzii eritrocitare, ca corpi Heinz ș.a. de către macrofagele din splină) ; în multe situații apar mecanisme combinate.

Explorarea funcțională a anemiilor hemolitice cuprinde numeroase teste care se adresează mecanismelor fiziopatologice diferite din aceste boli, clasificate etiopatogenetic (v. tabelul V. 8) în A.H. de cauză endoeritrocitară și A.H. de cauză exoeritrocitară.

Anemiile hemolitice de cauză endoeritrocitară (cel mai frecvent ereditare) au la bază defecte structurale ale membranei eritrocitare, defecte enzimatice ale sistemului de generare a energiei (calea glicolitică și ATP) sau ale sistemelor reductoare (calea pentozo-fosfat, reductazele legate de NADP, NAD, glutation, methb.) (v. fig. 5.5), defecte ale sintezei de hemoglobină : calitative (hemoglobinopatii) și cantitative (talasemii).

Dintre *anemiile hemolitice prin defecte ale membranei eritrocitare* cea mai importantă este *sferocitoza ereditară*, datorată unei permeabilități crescute a membranei pentru ionii de Na^+, ducînd la formarea de microsferocite, care sînt sechestrate în număr mare în splină ; clinic se constată icter, splenomegalie, adesea semne de litiază biliară, deformări

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 8

Clasificare etiopatogenetică a anemiilor hemolitice

I. *Anemii hemolitice de cauză endoeritrocitară*

A. *Ereditare*

1. *Prin defecte ale membranei eritrocitare*: sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară, acantocitoza (abetalipoproteinemia), stomatocitoza ereditară ş.a.
2. *Prin defecte enzimatice eritrocitare*
   a. ale căii glicolitice: deficit de piruvat kinază, hexokinază ş.a.
   b. ale sistemelor reductoare: deficit de G_6PD, glutation reductază, Gl. sintetază ş.a.
   c. ale altor enzime: ATP-ază, adenilat kinază etc.
3. *Prin defecte de sinteză a hemoglobinei*
   a. Hemoglobinopatii (peste 120 cunoscute): Hb S, C, D, E (mai multe variante), homo- şi heterozigote; combinaţii dublu heterozigote; hemoglobine instabile
   b. Talasemii α,β forme homo- şi heterozigote, diferite variante genetice; boala Hb H.
   c. Combinaţii între talasemie şi hemoglobinopatii (S, C etc.).

B. *Dobîndite*
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

II. *Anemii hemolitice de cauză exoeritrocitară*

A. *Imunologice*

1. *Anemii hemolitice autoimune*

a. cu anticorpi la cald: idiopatice şi secundare (în leucemia limfatică cronică, limfoame, carcinoame, lupus eritematos, viroze, sensibilizare la medicamente)

b. cu anticorpi la rece:
   — boala aglutininelor la rece: idiopatică şi secundară (în mononucleoza infecţioasă, pneumonia virotică, limfoame)
   — hemoglobinuria paroxistică la rece: idiopatică şi secundară (în lues, infecţii virotice)

2. *Boala hemolitică a nou-născutului*
3. *Prin transfuzie de sînge incompatibil*

B. *Prin agenţi fizici*

1. *Anemii hemolitice prin fragmentare eritrocitară*
   a. A.H. microangiopatice: în sindromul de coagulare intravasculară diseminată, purpura trombocitopenică trombotică, sindromul hemolitic uremic, eclampsie, hipertensiune arterială malignă, carcinoame diseminate, hemangioame, lupus eritematos ş.a.
   b. A.H. din boli ale inimii şi vaselor mari: valvule cardiace artificiale, valvulopatii (operate sau nu), coarctaţia aortei.

C. *Prin agenţi fizici*: arsuri.

D. *Prin agenţi chimici*: anilină, cloraţi, fenoli, fenilhidrazină, sulfamide, P.A.S., fenacetină, arsine etc.

E. *Prin agenţi biologici*: malaria, toxoplasmoza, febra tifoidă, infecţii cu Bartonella, Clostridium ş.a.

Scanned with OKEN Scanner

scheletice (datorită extinderii spațiului hematopoietic), ulcere trofice ale gambelor ș.a., iar hematologic — anemie cu reticulocitoză crescută și prezența a numeroase microsferocite (planșa color II, d); caracteristică este creșterea fragilității osmotice a eritrocitelor în mediu hipoton.

Determinarea fragilității osmotice se face prin suspendarea eritrocitelor (1 picătură la 1 ml soluție), în soluții de NaCl de diferite concentrații (0,30 ; 0,32 ; 0,34 ... 0,70%) și înregistrarea concentrațiilor la care începe hemoliza (normal : 0,46% — 0,42%) și la care hemoliza este totală (0,28% — 0,34%). Fragilitatea osmotică este crescută în situațiile cu modificări sferocitare ale eritrocitelor (sferocitoză ereditară, A. H. autoimune) și este scăzută cînd eritrocitele sînt mai subțiri decît în mod normal (anemie feriprivă, drepanocitoză). Prin incubare (sterilă) de 24 ore a sîngelui la 37°C fragilitatea osmotică în sferocitoza ereditară crește mult.

Alte defecte ale membranei eritrocitare (de regulă fără anemie) se întîlnesc în eliptocitoza ereditară (cu eritrocite de formă alungită), acantocitoză (cu eritrocite de formă „spinoasă", alături de steatoree, tulburări neurologice ș.a. datorită scăderii β-lipoproteinelor din ser), stomatocitoză (cu eritrocite avînd o adîncitură lineară în centru) ș.a.

Defectele enzimatice eritrocitare au manifestări diferite după cum interesează calea glicolitică sau sistemele reductoare ale eritrocitului.

Testul autohemolizei, constînd în incubarea timp de 48 ore la 37°C a sîngelui defibrinat (steril, în balon cu perle de sticlă) și măsurarea în procente a hemolizei : $\left(\frac{\text{Hb eliberată}}{\text{Hb totală}} \times 100\right)$, permite împărțirea în două tipuri a acestor „anemii hemolitice ereditare nesferocitare" : în tipul I (întîlnit în deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G_6PD) și în alte deficite ale sistemelor reductoare) autohemoliza este doar ușor crescută și se corectează incomplet prin adăugare de glucoză sau ATP, iar în tipul II (întîlnit în deficitul de piruvat kinază și alte deficite ale căii glicolitice) autohemoliza este mult crescută și se corectează cu ATP, nu însă cu glucoză. În sferocitoza ereditară autohemoliza crescută se corectează cu ambii reactivi.

Dintre defectele enzimatice eritrocitare cel mai important (prin frecvența mare) este *deficitul de G_6PD*, în care există o mare sensibilitate a eritrocitelor la agenți oxidanți (inclusiv medicamente ca primachina, sulfamidele, aspirina, fenacetina), cu hemoliză rapidă, datorită alterării structurilor eritrocitare (denaturarea globinei cu formare de corpi Heinz, oxidarea hemului în methemoglobină ș.a.).

Testul de formare a corpilor Heinz (testul Beutler) se bazează pe evaluarea numărului de corpi Heinz (planșa color III, a) apăruți după tratarea sîngelui cu acetilfenilhidrazină ; în deficitul de G_6PD apar peste 5 corpi Heinz în 45—90% din totalul eritrocitelor, în timp ce în sîngele normal eritrocite cu peste 5 corpi Heinz sînt numai 0—28%.

Testul de reducție a methemglobinei (testul Brewer) se bazează pe capacitatea sistemelor reductoare (cuplate cu albastru de metilen) de a retransforma în hemoglobină methemoglobina apărută după tratarea sîngelui cu nitrit de sodiu ; în

Scanned with OKEN Scanner

sîngele normal methemoglobina este retransformată în hemoglobină (hemolizat de culoare roşie), spre deosebire de cazul deficitului de G_6PD (hemolizat de culoare brună).

Anemiile hemolitice prin tulburări de sinteză a hemoglobinei pot ţine de tulburări de ordin calitativ (modificarea secvenţei aminoacizilor într-unul din lanţurile globinice, cu modificări ale proprietăţilor fizico-chimice ale Hb) (hemoglobinopatii) sau de ordin cantitativ (sinteza scăzută a unuia din lanţuri) (talasemii). Formele homozigote au manifestări mai severe, spre deosebire de cele heterozigote, care apar adesea ca simple „tare" (constatate în laborator). Există şi combinaţii (dublu heterozigote) de diferite hemoglobinopatii între ele sau cu talasemia.

Hemoglobinele normale sînt formate din două perechi de lanţuri diferite (ε_4 şi $\alpha_2\varepsilon_2$ în perioada embrionară, $\alpha_2\gamma_2$ în viaţa fetală (HbF), iar la adult — $\alpha_2\beta_2$ (Hb A_1) şi o mică cantitate (aproximativ 2,5%) de Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$).

În *hemoglobinopatii* (peste 120 de forme cunoscute) substituirile de aminoacizi pot avea consecinţe variate asupra proprietăţilor Hb. Astfel în *drepanocitoză (Hb S)* substituirea acidului glutamic cu valina în poziţia 6 a lanţului β scade solubilitatea Hb S redusă, cu deformarea eritrocitelor, determinînd microtromboze cu tulburări organice, hemoliză; tulburări asemănătoare, dar mai uşoare, apar în *hemoglobinoza C* (substituire cu lizina în aceeaşi poziţie), în care apar frecvente eritrocite în „semn de tras la ţintă". Substituirile în zonele de fixare a hemului dau naştere la *„hemoglobine instabile"*, cu tendinţă crescută de oxidare a hemoglobinei în methemoglobină (formare de corpi Heinz). Într-o serie de hemoglobinopatii tulburările pot fi complet absente.

Diagnosticul de laborator al hemoglobinopatiilor se bazează pe electroforeza Hb (obţinută din eritrocite (spălate) hemolizate cu apă distilată), avînd ca suport gelul de amidon sau acetat de celuloză; spoturile se identifică după viteza de migrare în comparaţie cu reperele oferite de alte hemoglobine. Pentru decelarea hemoglobinei S se utilizează *testul de siclizare* (= deformarea eritrocitelor examinate între lamă şi lamelă după adăugarea unei substanţe reductoare: bisulfit de sodiu), iar pentru Hb instabile — *testul denaturării termice* (= precipitare prin încălzire 1—2 ore la 50°C) şi testul formării corpilor Heinz.

În *talasemii* defectul genic afectează sinteza unuia din lanţurile globinice, avînd ca rezultat scăderea formării de hemoglobină, cu utilizarea redusă a fierului în eritroblaşti şi eritropoieză ineficientă; excesul de lanţuri globinice din perechea neafectată precipită sub formă de „incluzii", care sînt extrase de splină (cu alterarea structurii eritrocitare). Aceste tulburări duc la tabloul de anemie hemolitică cronică cu insuficienţă medulară relativă (M.O. cu seria roşie hiperplazică cu hemoglobinizare deficitară, fier medular crescut), cu morfologia adesea caracteristică a sîngelui periferic (anizocitoză, eritrocite hipocrome cu frecvente forme în „semn de tras la ţintă", forme fragmentate, eritroblaşti; (planşa color II, e).

Scanned with OKEN Scanner

La *electroforeza Hb* în β-talasemia heterozigotă se constată o creștere a Hb A_2 (în medie — la 5%), iar în forma homozigotă — apariția Hb F (în cantități variabile) ; aceasta mai poate fi pusă în evidență prin *testul alcalinorezistenței :* tratînd cu NaOH hemoglobina obținută din liza eritrocitelor, Hb A este denaturată și precipitată, fiind reținută în filtru, în timp ce Hb F, nemodificată, filtrează și poate fi determinată eventual cantitativ (colorimetric).

În α-talasemia heterozigotă se găsește (la nou-născut) Hb Bart's (γ_4) 1—2%, ulterior apărînd în locul ei Hb H (β_4), instabilă, precipitînd sub formă de incluzii ; forma homozigotă este incompatibilă cu viața, deoarece Hb Bart's (80—90% din total) are afinitate prea mare pentru oxigen.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) are la bază un defect celular dobîndit (prezent și la granulocite și trombocite), constînd într-o sensibilitate crescută a membranei eritrocitare la acțiunea litică a factorilor complementului seric, manifestată clinic prin exacerbarea hemolizei (crize de hemoglobinurie) în timpul somnului (eventual și la infecții, menstruație, operații chirurgicale etc.).

Diagnosticul de laborator se bazează pe testul hemolizei în *mediul acid* (Ham), cu creșterea lizei eritrocitare după incubare de o oră în ser izogrup normal, la care s-a adăugat acid clorhidric (1 : 20 din sol. N/5) ; de valoare diagnostică este și prezența *hemosiderinei în sedimentul urinar* și *scăderea fosfatazei alcaline* în granulocite.

Anemiile hemolitice de cauză exoeritrocitară au la bază mecanisme etiopatogenetice variabile, locul principal în această categorie revenind anemiilor hemolitice imunologice (prin anticorpi).

În *A.H. autoimune* (AHAI), datorite pierderii toleranței imune față de unele structuri antigenice din eritrocitele proprii, cu formare de autoanticorpi, tabloul clinic și de laborator variază după proprietățile acestora : anticorpi de tip complet sau incomplet, cu acțiune aglutinantă sau litică (prin fixare de complement), cu activitate la cald sau la rece ; ele pot apărea ca boli autonome („idiopatice") sau secundar unor boli care afectează (sau pot stimula anormal) sistemul celular al imunității.

În *A.H.A.I. cu anticorpi la cald* tabloul clinic este acela al unei A.H. cronice sau acute, de intensitate variabilă, cu hemoliză predominant extravasculară (fără hemoglobinurie), anticorpii (Atc) (imunoglobuline G) fiind de regulă de tip incomplet, cu sau fără fixare de complement. În A.H. prin sensibilizare la medicamente eritrocitele au rol de suport al antigenului (Atg) micromolecular (haptenă) (de ex. penicilina) sau al unor complexe Atg-Atc gata formate (ca în cazul chinidinei).

Decelarea anticorpilor de tip incomplet (care nu produc aglutinare în mediu salin) se face prin *testul Coombs,* care constă în aglutinarea eritrocitelor încărcate cu Atc de către un ser anti-globulină umană (obținut de la iepuri imunizați) ; prin testul Coombs indirect se pun în evidență Atc liberi în ser, după adsorbția lor pe eritrocite (O_I , Rh+) de la un individ sănătos, tratate apoi cu ser antiglobulinic ; în unele cazuri eritrocitele nu reacționează cu ser anti-Ig, ci numai cu ser anticomplement. O altă metodă de decelare a Atc incompleți este tratarea eritrocitelor

Scanned with OKEN Scanner

cu enzime proteolitice *(papainare)*, ceea ce le face aglutinabile de către Atc incompleți în mediu salin.

În *A.H. cu anticorpi la rece* există tulburări circulatorii după expunere la frig (prin aglutinarea eritrocitelor în vasele mici), urmate de hemoliză (extravasculară, prin complement) de grade variabile ; uneori (ca în hemoglobinuria paroxistică la rece) fixarea anticorpilor nu produce aglutinare apreciabilă, dar hemoliza consecutivă este deosebit de intensă.

Un test simplu pentru *cercetarea hemolizinelor la rece* constă în punerea sîngelui (2—3 ml, recoltat pe oxalat de Na sol. M/10, în proporție de 9 : 1) în apă cu gheață timp de 10 minute, apoi în baie de apă la 37°C timp de 30 minute, după care se centrifughează și se apreciază hemoliza, în comparație cu un sînge normal.

Boala hemolitică a nou-născutului se datorează imunizării organismului matern față de antigene eritrocitare fetale absente la mamă, cea mai gravă fiind izoimunizarea anti-D a unei gravide Rh (D) negative cu făt Rh(D) pozitiv ; Atc anti-Rh materni trec în circulația fătului și produc liza eritrocitelor acestuia. Prenatal suferința fetală se deduce din creșterea titrului de Atc anti-Rh la mamă (și a bilirubinei în lichidul amniotic, obținut prin amniocenteză) ; după naștere se constată la făt creșterea progresivă a bilirubinemiei indirecte, iar hematologic — reticulocitoză cu eritroblastemie accentuată (anemie și anasarcă în formele foarte grave) ; testul Coombs direct și indirect este pozitiv.

În *anemiile hemolitice prin fragmentare eritrocitară* din unele anomalii ale inimii și vaselor mari sau prin cordajele de fibrină formate în vasele mici în diverse afecțiuni (v. tabelul V.8), diagnosticul se pune pe prezența eritrocitelor fragmentate (variabile ca număr și formă), semne de hemoliză intravasculară (cu sau fără anemie), reticulocitoză, hiperplazie eritroblastică a M.O.

Alte forme de anemii. În *anemia posthemoragică acută* tulburările țin de scăderea bruscă a volumului sanguin ; anemia (de tip normocitar) se evidențiază la hemogramă abia după refacerea acestuia cu lichid interstițial ; reacția medulară se traduce prin reticulocitoză, trombocitoză și leucocitoză.

Anemia din *bolile renale* poate avea mecanisme variate (tulburări de utilizare a fierului și acidului folic (în infecții), hematuria, secreția insuficientă de eritropoietină, fragmentarea eritrocitară), cel mai frecvent însă — scăderea producției medulare (cu M.O. bogată).

În anemia din *ciroza hepatică* pot interveni (în afară de creșterea volumului plasmatic) o scurtare a DVE prin sechestrare splenică sau prin alterarea membranei (mai ales în formele colostatice) ; alcoolul inhibă măduva, blochează metabolismul folic și favorizează hemoragiile.

Anemia din *bolile endocrine* (insuficiență tiroidiană, hipofizară, gonadică, corticosuprarenală) ține, probabil, de o scădere a stimulării eritropoietinice (prin scădere a consumului de oxigen) ; în mixedem se asociază adesea deficitul de fier (uneori și de acid folic și vit. B_{12}).

Ca regulă generală în *investigarea anemiilor* se pornește de la constatările examenului clinic ; rolul hotărîtor revine însă testelor de laborator, care trebuie utilizate într-o anumită ordine, începînd cu testele uzuale care precizează existența anemiei și tipul morfologic, urmate

Scanned with OKEN Scanner

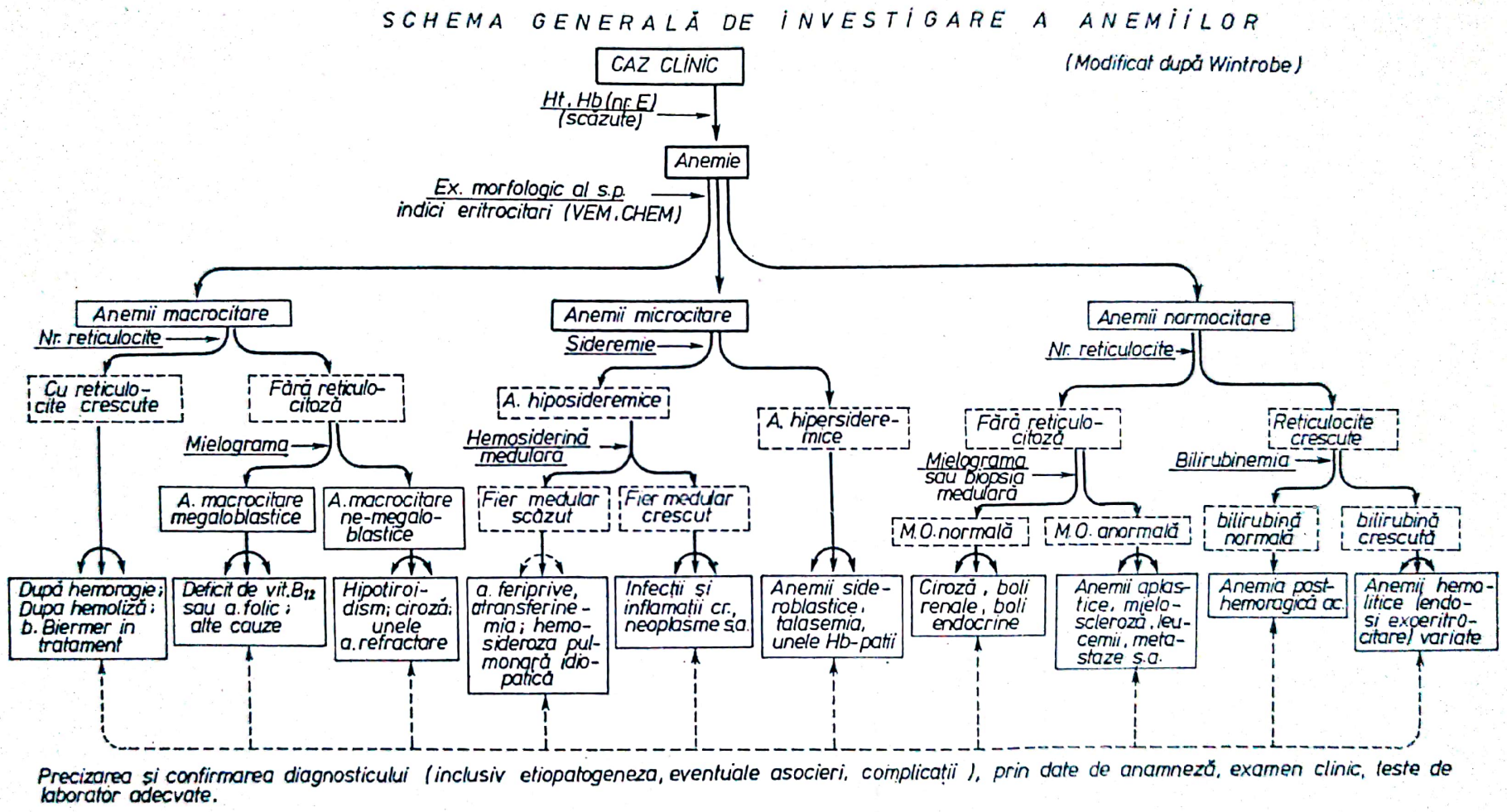


Fig. 5.13. Schemă generală de investigare a anemiilor (modificat după Wintrobe, 1974) (Explicații în text.)

Scanned with OKEN Scanner

de teste mai speciale, care cercetează diferite aspecte fiziologice, biochimice şi morfologice ale eritrocitului şi ale organului medular, delimitînd grupe din ce în ce mai restrînse în boli. În figura 5.13 este reprezentată o schemă generală de investigare a anemiilor. În practică mersul investigaţiilor variază apreciabil după particularităţile fiecărui caz.

Poliglobuliile (tabelul V.9) reprezintă creşteri ale cantităţii totale de eritrocite peste valorile normale ; ele cuprind grupa *eritrocitozelor*, modificări reactive ale celulelor eritrocitare şi policitemia vera, boală proliferativă autonomă care urmează a fi prezentată împreună cu celelalte boli mieloproliferative ; mai departe, *eritrocitozele relative* (sau false), prin creşterea hematocritului (hemoconcentraţie) fără creşterea volumului eritrocitar total, se deosebesc de *eritrocitozele absolute*, care se împart la rîndul lor în *hipoxemice* (cu creşterea secreţiei de eritropoietină datorită scăderii concentraţiei de oxigen) şi *nehipoxemice* (prin creşterea aberantă a producţiei de eritropoietină).

Tabelul V. 9

Clasificarea etiopatogenetică a poliglobuliilor

I. Eritrocitoze

A. *Relative* (masă eritrocitară normală, volum plasmatic scăzut).
- a. Prin pierderi crescute sau aport scăzut de lichide: diaree prelungită, poliurie, transpiraţii abundente, arsuri întinse, vărsături repetate, stenoză pilorică ş.a.
- b. Poliglobulia de stress (?) (poliglobulie hipertonică fără creşterea mase ieritrocitare),
- c. Poliglobulia din prima fază a adaptării la altitudine

B. *Absolute*

1. *Hipoxemice*
- a. Poliglobulia de altitudine (faza a doua)
- b. Poliglobulii prin tulburări ale ventilaţiei pulmonare: paralizii respiratorii, deformări toracice, compresiuni, obstrucţii bronşice ş.a.; sindromul Pickwick.
- c. Poliglobulii prin tulburări de difuziune: fibroze pulmonare difuze, diverse bol pulmonare (mecanisme combinate).
- d. Poliglobulii prin tulburări de perfuzie: cardiopatii congenitale cu şunt dr-stg, fistule pulmonare arteriovenoase, sindromul Ayerza (insuficienţa cardiacă).
- e. Poliglobulii prin tulburări de transport: intoxicaţie cu CO, methemoglobinemii (unele Hb patologice cu afinitate crescută pentru oxigen).

2. *Nehipoxemice*
Poliglobuliile din tumori renale, hepatice, hemangioame cerebeloase (fibrom uterin, feocromocitom ş.a.)

II. Policitemia vera (masă eritrocitară (mult) crescută, volum plasmatic variabil).

EXPLORAREA GRANULOCITELOR

Granulocitele sînt celule sanguine adaptate pentru funcţia de apărare contra unor substanţe străine (particulate şi neparticulate) prin fagocitoză sau alte activităţi legate de procesul inflamator, în cooperare cu sistemul apărării imunitare (reprezentat de limfocite), monocitele avînd un rol de legătură între cele două laturi ale funcţiei de apărare. După aspectul granulaţiilor din citoplasmă la coloraţia panoptică, granulocitele se împart în neutrofile, eozinofile şi bazofile (tabel V.10 şi planşa color I : 4, a—f).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 10

Caracteristicile morfologice ale granulocitelor, monocitelor şi limfocitelor

Tipul de celulă	Dimensiuni	Caracterele nucleului	Caracterele citoplasmei
Seria granulocitară			
Mieloblast	18—22 μ	relativ mare, rotund sau oval, cu cromatina f. fină („în dantelă"), 2—5 nucleoli albăstrui, fin delimitaţi	redusă, bazofilă (moderat), fără zonă clară perinucleară, fără granulaţii
Promielocit	20—25 μ	rotund sau oval, cu cromatină fină, nucleolii mai puţin evidenţi	relativ abundentă, moderat bazofilă, cu granulaţii azurofile mari, abundente
Mielocit (N.E.B.)	15—20 μ	oval (cu început de deformare), cromatina pe cale de condensare, fără nucleoli vizibili	relativ abundentă, albăstruie cu nuanţă discretă de roz; rare granulaţii azurofile + granulaţii specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile)
Metamielocit (N.E.B.)	12—18 μ	incurbat, cu cromatină în benzi distincte, fără nucleoli	abundentă, cu nuanţă roz; granulaţii specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile)
Nesegmentat (N.E.B.)	10—15 μ	în formă de potcoavă sau panglică, cu cromatină în benzi distincte (fără nucleoli)	abundentă, cu nuanţă roz; granulaţii specifice (neutrofile, eozinofile sau bazofile)
Segmentat	10—15 μ	separat în lobi (2—5 sau mai mulţi la G.N. şi 2—3 la G.E. şi G.B.), legaţi între ei prin filamente, cu cromatină densă, în benzi (fără nucleoli)	abundentă, cu nuanţă roz (mai slabă la G.B.), cu granulaţii specifice: G.N.: mici , numeroase, de culoare brună, răspîndite în citoplasmă. G.E.: mari, rotunde, de culoare portocalie, aşezate unele lîngă altele, fără să acopere nucleul G.B.: inegale, de forme neregulate, de culoare albastră închisă , mai puţin numeroase, aşezate şi peste nucleu
Seria monocitară			
Monoblastul	14—28 μ	mare, uşor neregulat, cromatină în reţea sau benzi fine, cu 1—2 nucleoli mari	bazofilă (cu nuanţă cenuşie discretă), fără granulaţii
Promonocitul	14—20 μ	mare, cu indentare moderată, cromatina în benzi fine, eventual cu un nucleol vizibil	bazofilă, cu contur adesea neregulat, fără granulaţii (în general)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.10 (continuare)

Monocitul	15—25 μ	în general incurbat şi indentat, cu cromatină în benzi fine (aspect „pieptănat"), fără nucleoli vizibili	abundentă, de culoare albăstruie — cenuşie („cer de furtună"), cu granulaţii azurofile fine (mai ales perinuclear) uneori cu vacuole
Macrofagele	15—(40μ şi mai mult)	oval sau indentat, uneori lipit de membrana celulară („celulă în drapel"); cromatină cu aspect spongios	abundentă, cu contur neregulat; de culoare cenuşie-albăstruie, putînd conţine granulaţii azurofile, vacuole, resturi de fagocitoză
Seria limfocitară			
Limfoblastul	12—18 μ	rotund sau oval; structură cromatinică mai densă ca la mieloblast; 1—2 nucleoli bine delimitaţi	redusă, de culoare albastră deschisă, fără granulaţii
Prolimfocitul	12—18 μ	rotund sau oval, cu structură cromatinică şi mai densă (urmă de nucleol)	ca la limfoblast
Limfocitul	7—15 μ	rotund sau uşor indentat; cromatină densă, în mase mari (cu tranziţii line), fără nucleoli vizibili	redusă sau abundentă; bazofilie slabă pînă la intensă; fără granulaţii sau cîteva azurofile
Plasmocitul	10—20 μ	rotund, situat excentric, cu cromatina în blocuri dense, mari (aspect de „spiţe de roată"), fără nucleoli	abundentă, intens bazofilă cu zonă clară perinucleară, conţinînd adesea vacuole; uneori cu nuanţă roşiatică.

În mod normal formarea granulocitelor are loc în măduva osoasă : mieloblastul, primul precursor granulocitar (derivat din celula „stem" mieloidă), parcurge în cursul a trei diviziuni „compartimentul mitotic" (mieloblast, premielocit, mielocite), după care celulele trec în „compartimentul de maturaţie" („rezerva medulară" : metamielocite, nesegmentate, segmentate), în care nu mai au loc diviziuni ; eliberate în circulaţie, ele se repartizează aproximativ egal în „rezerva circulantă" şi „rezerva marginală" (uşor mobilizabilă), trecînd apoi curînd în ţesuturi, unde îşi exercită funcţia lor specifică, timpul lor de tranzit prin sînge fiind în medie de 14 ore (fig. V.14). Producţia zilnică de granulocite este de aproximativ 15 miliarde celule (= 15 ml) ; un mare număr se elimină continuu din organism, mai ales prin mucoasa digestivă şi respiratorie.

Funcţia specifică a *granulocitelor neutrofile* este fagocitoza, care constă în esenţă în înglobarea particulei străine într-o vacuolă formată din partea adiacentă a membranei celulare (fagozom) urmată de digestia ei enzimatică prin contopirea fagozomului cu lizozomii, corespunzînd cu degranularea citoplasmei. Granulocitele sînt atrase la locul agresiunii (chemotaxie) prin produse microbiene sau altele ; prezenţa de anticorpi

Scanned with OKEN Scanner

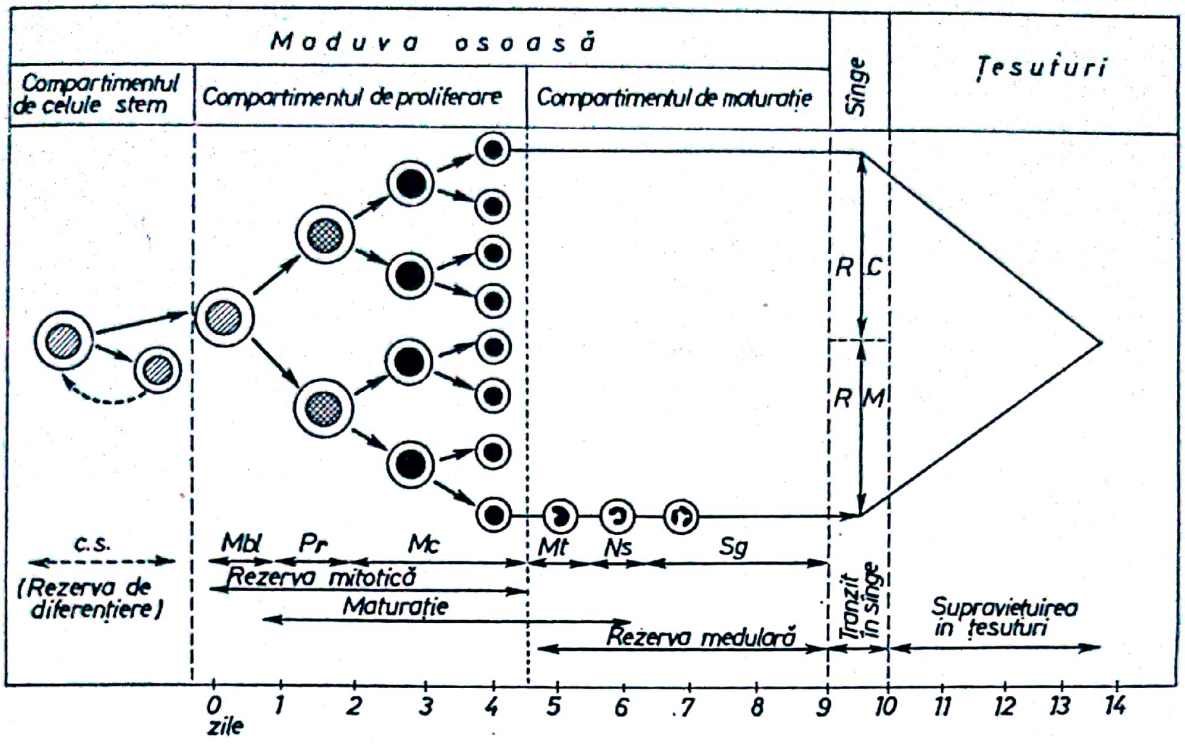


Fig. 5.14. Reprezentarea schematică a kineticii granulocitare (după Williams, 1972, modificat).

Sînt figurate diferențierea mieloblastului din celula „stem" miloidă cele trei diviziuni din „compartimentul de proliferare" (cu indicarea în partea de jos a figurii, a timpului în zile și a stadiilor de maturație parcurse concomitent), apoi durata stadiilor din „compartimentul de maturație" (în care nu mai au loc diviziuni), iar în continuare — tranzitul prin sînge și supraviețuirea în țesuturi. Rezerva sanguină a granulocite se împarte (figurat în sens vertical) în rezerva circulantă (RC) și rezerva marginală (RM); apropierea și unirea liniilor de delimitare a fondului de granulocite figurează trecerea lor rapidă în țesuturi, unde dispar treptat după cîteva zile.

fixatori de complement (sau alți factori serici) pe suprafața particulelor stimulează fagocitoza (opsonizare).

Granulocitele eozinofile participă la reacțiile alergice. Funcția lor principală pare să fie fagocitarea complexelor antigen-anticorp și îndepărtarea histaminei eliberate de bazofile în cursul inflamației alergice.

Granulocitele bazofile, ca și *mastocitele* din țesuturi, sintetizează histamină; ele mai conțin și heparină.

Dintre **mijloacele de bază în investigarea patologiei leucocitare** au fost expuse în partea generală *numărarea leucocitelor* în hemocitometru și *examenul morfologic.*

Determinarea formulei leucocitare permite stabilirea proporțiilor dintre diferitele serii leucocitare în sîngele periferic; ea constă în principiu, în examinarea la întîmplare, în diferite zone ale frotiului de sînge (colorat panoptic), a 200 elemente leucocitare și exprimarea în procente a valorilor găsite pentru fiecare clasă de celule.

În mod normal majoritatea celulelor o constituie granulocitele neutrofile segmentate (55—65%), nesegmentatele fiind de peste 10 ori mai puține (1—4%); granulocitele eozinofile reprezintă 1—3%, iar cele bazofile — 0,5—1% din formulă; dintre celelalte serii leucocitare limfocitele reprezintă cam 25—30%, iar monocitele 4—8%.

Scanned with OKEN Scanner

Informațiile cantitative oferite de formula leucocitară sînt valabile ca atare numai în cazul unui număr normal de leucocite, ceea ce interesează de fapt fiind *valorile absolute* (nr. pe mm^3) ale fiecărei clase celulare, care rezultă din înmulțirea cifrei de leucocite pe mm^3 cu cifra procentuală a celulelor respective împărțită la 100 (de ex. nr. L — 6 500/mm^3; limfocite — 30%; nr. limfocite/mm^3 = 6 500 × $\frac{30}{100}$ = = 1 950 mm^3) (tabel V.11).

Tabelul V.11

Valorile normale ale leucocitelor în sîngele periferic

Tipul de celulă	Procente în formula leucocitară	Valori absolute
Neutrofile nesegmentate	1— 4%	50— 250/mm^3
Neutrofile segmentate	55—65%	2500—5500
Eozinofile	1— 3%	100— 250
Bazofile	0,5— 1%	20— 80
Limfocite	25—30%	1000—2500
Monocite	4— 8%	250—800

Determinarea numărului de eozinofile în hemocitometru (după diluarea 1/10 a probei de sînge în soluție de acetonă-eozină, care distruge eritrocitele și colorează granulațiile eozinofile) se utilizează pentru explorarea funcției corticosuprarenalei prin testul Thorn.

În cazurile în care apar în sînge eritroblaști, aceștia nu sînt incluși în formula leucocitară, ci se exprimă ca Ebl/100; deoarece în hemocitometru se numără toate celulele nucleate (nu numai leucocitele), la calculul valorilor absolute trebuie făcută corecția pentru numărul de leucocite, înmulțind cifra numărată în hemocitometru cu fracția $\frac{100}{100+Ebl}$.

În cadrul seriei granulocitare neutrofile se pot stabili raporturi între diferitele stadii de maturație, în cazul în care apar în sînge precursori granulocitari (metamielocite, mielocite sau chiar promielocite și mieloblaști) sau cînd există o tendință de hipersegmentare a granulocitelor.

Astfel, *formula lui Arneth* reprezintă un grafic trasat pe baza unor valori procentuale ale diferitelor clase de celule în ordinea gradului de maturație și a numărului de lobi (vezi fig. 5.15); o „deviere spre stînga" a curbei se întîlnește în leucemia granulocitară cronică și (mai puțin accentuată) în infecții, iar „deviere spre dreapta" — în anemiile megaloblastice. Informații în același sens dă *indicele de segmentare* (= numărul mediu de lobi calculat pe celulele seriei granulocitare), normal: în jur de 3. O orientare rapidă oferă *indicele lui Schilling* (= raportul dintre numărul de elemente granulocitare nesegmentate și cele segmentate; normal: sub 1/10), sau chiar simplul examen al frotiului de sînge.

Pentru decelarea unor celule patologice care apar în circulație în număr mic, mai ales dacă există și leucopenie (de ex. în leucemiile acute de formă „aleucemică"), se folosește metoda *concentratului leucocitar*,

Scanned with OKEN Scanner

constînd în sedimentarea (2 ore) a sîngelui (făcut necoagulabil cu EDTA), centrifugarea plasmei supernatante și efectuarea unor frotiuri din sedimentul leucocitar, care permit examinarea unui număr mare de celule.

În clasificarea patologiei seriei granulocitare se deosebesc *modificări cantitative* (granulocitoze și granulocitopenii) și anomalii calitative ; o categorie aparte se rezervă pentru bolile proliferative (leucemii granulocitare), prezentate împreună cu ale celorlalte serii celulare.

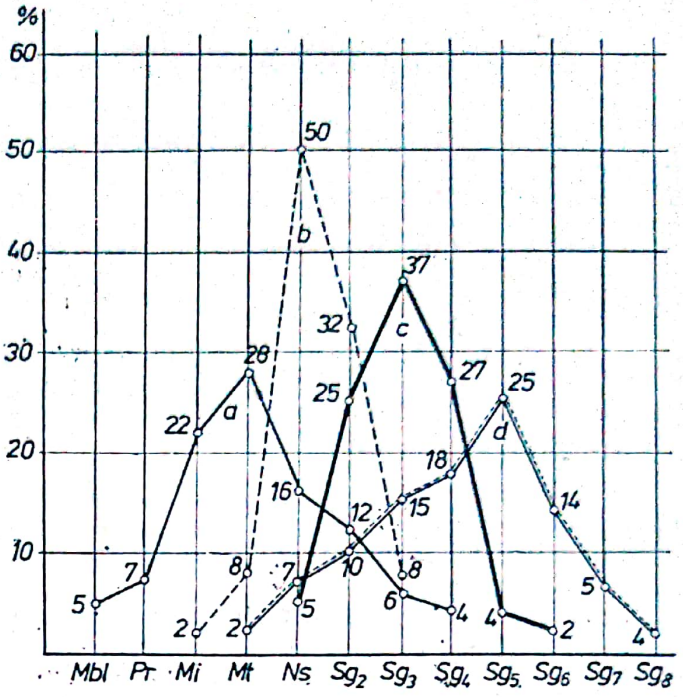


Fig. 5.15. Tabloul granulocitar (formula lui Arneth) în diferite situații (pe abscisă sînt figurate celulele seriei granulocitare în ordine crescîndă a gradului de maturație și a numărului de lobi, de la stînga la dreapta ; pe ordonată sînt trecute procentele din totalul granulocitelor cercetate) :
a — leucemie granulocitară cronică ; *b* — infecție severă ; *c* — singe normal ; *d* — anemie megaloblastică.

Granulocitozele neutrofile sau *neutrofiliile* (= nr. de neutrofile peste 9 000/mm^3) (tabel V.12 și fig. 5.16) pot avea mecanisme de producere diferite. Mărimea neutrofiliei poate varia în funcție de natura, durata și intensitatea stimulului, starea măduvei, vîrstă etc. În majoritatea cazurilor neutrofiliile se însoțesc de trecerea în circulație a formelor mai puțin mature de granulocite (deviere stîngă a formulei granulocitare) ; cînd aceasta este foarte accentuată, mai ales dacă există și leucocitoză importantă, se vorbește de „reacție leucemoidă", uneori greu de diferențiat de leucemia granulocitară cronică.

Neutropeniile (tabel V.13) se întîlnesc cel mai frecvent în cadrul „hipersplenismului", al insuficiențelor medulare de diferite cauze sau ca semn al unui proces malign intramedular (leucemie de formă aleucemică, mielom etc.) ; tot mai importantă devine problema neutropeniilor medicamentoase.

Eozinofilia (tabel V.14) se poate întîlni cu frecvențe și în grade foarte variabile într-o mare diversitate de boli. În bolile parazitare eozinofilia depinde de natura paraziților și de contactul țesuturilor cu produsele lor. În majoritatea bolilor alergice există o eozinofilie ușoară, persistentă, spre deosebire de eozinofilia mai importantă din reacțiile de sensibilizare la medicamente, leziunile dermatologice distructive, tumori necrozate sau cu metastaze pe seroase.

Eozinopeniile apar în stările de stress, după administrarea de corticosteroizi și în prima fază a infecției acute.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 12

Clasificare etiologică a neutrofiliilor (modificat după Williams & al., 1972)

Stimuli fizici şi unele stări fiziologice sau reactive: frigul, căldura (mai ales arsurile) traumatisme (mecanice şi electrice), anoxia; durere, emoţii puternice (frică, mînie etc.); efort (mai ales convulsii), ovulaţie, sarcină, parturiţie; tahicardie, vărsături.

Infecţii şi alte boli inflamatorii: (diverse infecţii acute cu coci, bacterii, spirochete, richetsii, fungi, virusuri, parazitoze; reumatism poliarticular acut, artrita reumatoidă, glomerulonefrita acută, dermatite, tiroidita etc.

Toxice (*exo- şi endogene*), *medicamente*, *hormoni*: intoxicaţii cu benzen, plumb, mercur, clorat de potasiu, terebentină, oxid de carbon ş.a.; eclampsie, uremie acidoză diabetică, comă hepatică; gută; după administrare de corticosteroizi, noradrenalină, heparină, histamină, acetilcolină, peptonă, cazeină ş.a.

Boli hematologice: accidente postransfuzionale; reacţii posthemoragice, posthemolitice; în cursul tratamentului specific al anemiilor megaloblastice; în perioada de remisiune a agranulocitozei; după splenectomie; leucemia granulocitară şi alte boli mieloproliferative.

Tumori maligne: cancere (mai ales gastric, bronşic, uterin, pancreatic), în special cu metastaze osoase; limfoame (în special boala Hodgkin); tumori cerebrale, melanoame ş.a.

Bazofilia sanguină (şi tisulară) apare la indivizi sensibilizaţi la diverse antigene, administrarea acestora putînd duce la degranularea rapidă a bazofilelor, cu fenomene anafilactice. Valoare diagnostică are bazofilia din bolile mieloproliferative şi în mastocitoza difuză.

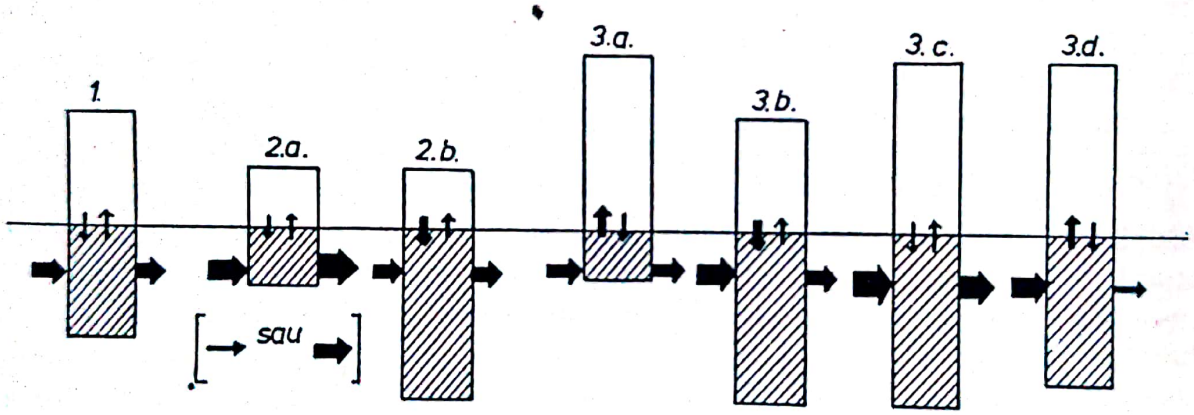


Fig. 5.16. Reprezentarea schematică a diferite tipuri de neutropenii şi neutrofilii (după Boggs, din Williams, 1972, modificat). Deasupra liniei orizontale este figurată în alb rezerva circulantă de granulocite (pusă în evidenţă prin hemogramă), iar sub linie (haşurat) — rezerva marginală (neevidenţiabilă direct); săgeţile între cele două compartimente indică sensul şi volumul schimbărilor dintre ele; săgeţile orizontale indică în fiecare caz volumul intrărilor şi ieşirilor de granulocite în/din sînge.

1 — *situaţia normală* (rezervele circulantă şi marginală — normale, aproximativ egale, în interschimb echilibrat; *idem* — tranzitul granulocitar prin sînge); 2.a — *neutropenie adevărată* (ambele compartimente — reduse proporţional, datorită *pierderilor crescute*, necompensabile prin producţia crescută (sus), ca în hipersplenism, unele neutropenii imunologice, sau *producţii scăzute* (alternativa de jos), că în insuficienţele medulare; 2.b — *pseudoneutropenie* (bilanţ granulocitar normal, cu trecerea neutrofilelor circulante în rezerva marginală), ca în splenomegalia congestivă (?); 3.a — *pseudoneutrofilie* (bilanţ granulocitar normal cu mobilizarea în circulaţie a rezervei marginale), ca în efort, stări de stress; 3.b — *neutrofilie „mascată"* (creşterea cantităţii de granulocite în sînge, fără modificarea compartimentului circulant), ca în unele infecţii uşoare; 3.c — *neutrofilia obişnuită* (cu creşterea ambelor compartimente granulocitare), ca în bolile mieloproliferative, supuraţii cronice etc.; 3.d — *neutrofilie prin reducerea extravazării granulocitelor*, ca în tratamentul cu cortizon (care, în plus, accentuează eliberarea granulocitelor din măduvă şi mobilizarea lor către rezerva circulantă).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 13

Clasificare fiziopatologică a neutropeniilor

Natura tulburării	Caracteristici hematologice		Situații clinice
	în sînge	în măduvă	
I. Proliferare medulară scăzută	granulocite scăzute, cu morfologie normală	scăderea precursorilor gran. ± „deviere stg." (eventual fibroză, celule maligne etc.)	A-(sau hipo-) plazii medulare: idiopatice, toxice, medicamentoase (azotiperită, citosulfan ș.a.); „măduvă ocupată" (metastaze, leucemii, fibroză etc.); unele neutropenii constituționale
II. Granulocitopoieză ineficientă	granulocite scăzute; uneori hipersegmentare	număr crescut de precursori gran., anomalii de maturație	anemii megaloblastice; tratament cu „antimitotice" (methotrexat 6MP ș.a.); anticonvulsivante etc.; unele neutropenii idiopatice
III. Scăderea duratei de viață a granulocitelor	granulocite scăzute, cu „deviere stg." (vacuolizare); uneori anticorpi anti-leucocitari în ser	număr crescut de precursori gran., cu „deviere stg." (±vacuolizare)	sechestrare splenică crescută (ciroză hepatică, diverse alte splenomegalii); neutropenii izoimune (neonatală, postranfuzională) și autoimune (lupus, reumatism, mononucleoză etc.); sensibilizare la medicamente (piramidon); unele neutropenii idiopatice
IV. Pseudoneutropenia prin marginație	granulocite scăzute tranzitor	fără modificări caracteristice	fiziologice: efort, emoții etc. unele infecții bacteriene

Tabelul V. 14

Clasificare etiologică a eozinofiliilor (modificat după Williams, 1972)

Parazitoze: infestări cu protozoare (pneumocystis, toxoplasma, amoebe, plasmodii), nematode (strongiloidoză, ascaridoză, *„larva migrans"*, ankylostomiază, *trichinoză*, filariază), trematode (*schistosomiază*, paragonimiază), cestode (cisticercoză, *echinococoză*, teniază), artropode (scabie).

Boli alergice: astm, edem angioneurotic, urticaria, boala serului, vasculite alegice ș.a.; în unele cazuri de *sensibilizare la medicamente*.

Dermatoze: psoriasis, eczema, *dermatita herpetiformă*, *pemfigus*, prurigo ș.a.

Boli gastrointestinale: gastroenterita cu eozinofilie, colita ulceroasă ș.a.

„Sindroame hipereozinofilice": leucemia cu eozinofile, sindromul Loezfler, poliarterita nodoasă ș.a.

Boli maligne: *boli mieloproliferative* cronice: boala Hodgkin și alte limfoame, mycosis fungoides; melanoame, carcinomatoză, tumori cerebrale ș.a.

Diverse: după splenectomie, radioterapie; în convalescența bolilor infecțioase; sarcoidoză; boli renale cronice; *eozinofilia familială*; boala Addison, anemia pernicioasă ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Bazopenia se întîlneşte în reacţii acute de hipersensibilizare (şoc anafilactic ş.a.), apoi în hipertiroidism, sarcină, infecţii etc.

Tulburări calitative ale granulocitelor cuprind o serie de boli ereditare caracterizate prin anomalii ale nucleului (lipsă de segmentare sau hipersegmentare), ale lizozomilor sau prin diverse incluzii citoplasmatice, cu sau fără alterarea funcţională a fagocitelor, însoţite adesea de alte malformaţii ; pe lîngă acestea există defecte metabolice cu alterarea funcţiilor specifice, fără modificări morfologice (boala granulomatoasă cronică letală, deficitul de mieloperoxidază).

EXPLORAREA SERIEI MEGACARIOTROMBOCITARE

Trombocitele sînt formaţiuni celulare derivate din citoplasma megacariocitelor (celule medulare cu origine comună cu a seriilor eritrocitară şi granulocitară), avînd funcţii specifice în cadrul hemostazei.

Diferenţierea celulelor „stem" către seria megacariocitară (planşa color I : 3, a—e) se face printr-un mecanism umoral, în funcţie de necesităţile de trombocite. Spre deosebire de alte serii medulare, celula megacariocitară parcurge un proces de endoreduplicare cromozomială, din care rezultă celule poliploide (4N, 8N, 16N, 32N), cu citoplasmă abundentă care se încarcă treptat cu granulaţii azurofile (descrise morfologic ca megacarioblast, promegacariocit, megacariocit granular netrombocitogen şi trombocitogen), fragmentîndu-se la urmă în trombocite (2—4 000 pentru o celulă).

Trombocitele, în număr de 150 000—400 000/mm^3 de sînge, apar de formă rotundă sau ovală, cu diametru de aproximativ 1,5 μ, avînd o zonă centrală cu granulaţii azurofile (granulomer) şi una periferică discret bazofilă (hialomer). Nevoile energetice foarte mari sînt furnizate de glucoza preluată din plasmă şi din rezervele de glicogen, pe calea glicolizei anaerobe şi aerobe, servind la formarea ADP (expulzat din celulă cu ocazia agregării trombocitare) şi ATP (necesar pentru retracţia cheagului prin contracţia trombosteninei) ; trombocitul mai conţine (sau transportă) o serie de „factori" care intervin în diferite faze ale coagulării. Durata medie de viaţă a trombocitelor este de 9—12 zile ; cam 1/3 din trombocite sînt stocate în splină.

Funcţiile normale, mijloacele de explorare şi patologia trombocitară vor fi prezentate la capitolul despre hemostază.

EXPLORAREA SISTEMULUI MONOCITAR-MACROFAGIC

Monocitele împreună cu macrofagele, derivate din ele (v. planşa color I), formează un sistem celular cu funcţii multiple, legate de apărarea antimicrobiană, de captarea şi metabolizarea a diverse elemente particulate sau neparticulate, precum şi de secreţia unor substanţe biologic active, avînd un rol important în mecanismul imunităţii.

Originea monocitelor din sînge (din care provin majoritatea macrofagelor din ţesuturi) este în măduva osoasă, dintr-un precursor comun cu al granulocitelor, etapele de diferenţiere fiind monoblastul şi promonocitul (tabelul V.10).

Scanned with OKEN Scanner

În procesul inflamației monocitele și macrofagele sînt atrase de factori chemotactici (de origine bacteriană, serică sau limfocitară), dar poate avea loc și o proliferare a lor în focar. În cadrul răspunsului imun macrofagele intervin prin captarea antigenelor (prin pinocitoză, fagocitoză sau retenție la suprafață) și inducerea diferențierii și proliferării limfocitelor (prin intermediul unui ARN specific) ; pe de altă parte, limfocitele sensibilizate astfel inhibă migrarea macrofagelor, reținîndu-le în focar în vederea fagocitării complexelor antigen-anticorp. Monocitele și macrofagele au în plus capacitatea de a secreta substanțe biologic active, ca factori ai complementului, interferon, transferină, lizozim, pirogen și altele.

Variații cantitative. — *Monocitoza* (= creșterea monocitelor în sînge peste 950 celule pe mm^3) se întîlnește în boli infecțioase ca tuberculoza (în care poate servi ca indiciu de extensie a bolii) și în endocardita bacteriană, apoi în malarie, tifos exantematic și altele. Monocitoza este caracteristică fazei a doua (de remisiune) a infecțiilor acute, precedată de neutrofilie (faza de invazie) și urmată de limfocitoză + eozinofilie (faza de vindecare) ; în granulocitopeniile accentuate există de regulă o monocitoză compensatoare. Monocitoze reactive se mai pot întîlni în carcinoame, limfoame (mai ales în boala Hodgkin), boli de colagen, colită ulceroasă etc. ; o categorie aparte reprezintă bolile proliferative cu interesarea monocitelor.

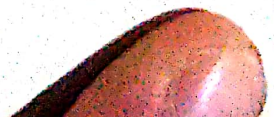
Monocitopeniile (prin depleție) pot apărea în infecții masive ; în aplaziile medulare severe este afectată și producția de monocite.

Tulburările calitative ale sistemului macrofagic cuprind un număr de boli ereditare caracterizate prin acumularea unor mari cantități de sfingolipide în histiocite, cu proliferarea importantă a acestora, cauza fiind defectul congenital al unor enzime de catabolizare ; tot în această grupă intră și „histiocitoza x", a cărei cauză însă este un defect celular dobîndit.

În *boala Gaucher* (rară) există un deficit congenital de β-glucocerebrozidază, determinînd acumularea de glucocerebrozide în histiocite, cu transformarea lor în celule mari, adesea polinucleate, cu citoplasmă incoloră cu structură fin lamelară (celule Gaucher), care infiltrează masiv măduva osoasă, splina (mult mărită), ficatul și diferite alte organe ; diagnosticul se precizează prin punctatul medular (sau splenic) ; se constată adesea și anemie, leucopenie, trombocitopenie.

În *boala Niemann-Pick* tezaurizarea de sfingomielină interesează, pe lîngă macrofage, și diverse alte celule. În sînge se pot găsi monocite și limfocite cu vacuole (1—15) sau chiar celule N-P ; în măduva osoasă se găsesc în număr mare celulele de tezaurizare caracteristice (mari, cu citoplasma de culoare deschisă, cu aspect spumos).

Histiocitoza x se caracterizează printr-o proliferare a histiocitelor, cu tendință de încărcare cu lipide (colesterol) ; după gradul de extindere a bolii și aspectul leziunilor se descriu trei forme : în *granulomul eozinofil* există numeroase eozinofile (și alte tipuri de celule) ; în *boala Hand-Schüller-Cristian* predomină încărcarea masivă cu lipide (xantomatoza) și reacția fibroasă ; în boala Letterer-Siwe se constată o proliferare histocitară generalizată fără încărcare lipidică.



Scanned with OKEN Scanner

Prin cercetările ultimelor două decenii s-au realizat progrese importante în cunoașterea mecanismelor imunității și a rolului complex al limfocitului în cadrul acestora.

Celulele implicate în fenomenele imunității (imunocitele) sînt descrise ca limfocite (mici, mijlocii sau mari), limfoblast și prolimfocit (considerate ca precursori ai limfocitului), plasmocite, precum și diverse forme intermediare (limfoplasmocitare) sau particulare celule Türck, celule Mott etc. v. planșa color I : 1, a-e. Diferitele aspecte morfologice ale acestor celule sînt în general expresia unor stări funcționale ; pe de altă parte, există mai multe tipuri funcționale de limfocite nediferențiabile după aspectul morfologic.

Imunocitele își exercită funcțiile în strînsă legătură cu celulele macrofage (eventual și cu alte celule) ; din organizarea macrofagelor și a imunocitelor în structuri speciale rezultă organele limfatice cu rol în maturarea funcțională a imunocitelor (organe centrale) sau în mediarea contactului cu antigenele (organele „periferice", ganglionii limfatici, splina, diferite formațiuni limfatice din amigdale, intestin, măduva osoasă).

Funcția imunitară, al cărei scop este menținerea individualității structurale a organismului pe plan macromolecular, constă în esență în deosebirea structurilor antigenice proprii, care sînt tolerate, de cele „străine", care sînt eliminate de către sisteme celulare specializate. Reacțiile imune sînt de două tipuri : unele *mediate prin anticorpi* (secretați în circulație de către plasmocite), întîlnite în diferite boli bacteriene sau virale, altele *mediate celular* (cu acumularea limfocitelor efectoare la locul „conflictului"), caracteristice pentru reacțiile de hipersensibilitate întîrziată, rejecția homogrefelor, imunitatea antitumorală ș.a. La primul tip de reacții participă *limfocitele B* (din care se formează plasmocitele), avînd ca organ central bursa lui Fabricius (la păsări) sau echivalente ale ei, localizate în ganglioni la nivelul centrilor germinali, iar la al doilea — *limfocitele T*, avînd ca organ central timusul, localizate în ganglioni la periferia foliculilor.

Imunocitele (limfocite B sau T) sînt determinate pentru recunoașterea cîte unei singure configurații antigenice, în contact cu care sînt stimulate (suferă „transformarea blastică", urmată de un număr de diviziuni), o parte devenind celule efectoare (consumate în răspunsul imun), altele — „celule de memorie" (cu viață lungă) determinînd la un nou contact cu antigenul răspunsul imun secundar (mai intens). Stimularea imunocitelor se poate face direct (antigene solubile) sau prin intermediul macrofagelor (Atg, particulate). Ca structură, anticorpii sînt imunoglobuline (Ig) (prezentarea acestora se face la explorarea metabolismului protidic ; alte menționări — la anemiile hemolitice).

Strîns legat de „funcțiile de apărare" ale organismului este *sistemul complementului*, format din 11 proteine plasmatice care interacționează secvențial inervenind în fenomenele de liză celulară, reacțiile inflamatorii ș.a., avînd totodată conexiuni funcționale cu alte sisteme de proteine plasmatice (al factorilor coagulării, al fibrinolizei, al „kininelor").

Scanned with OKEN Scanner

Secvența obișnuită de activare a complementului începe cu fixarea pe celulele (de ex. eritrocite) purtătoare de anticorpi a complexului C_1 (cu componentele q, r, s), urmată în ordine de componentele C_4, C_2, C_3, C_5, C_6, C_7, C_8 și C_9), complexul dobîndind pe măsura formării lui diverse proprietăți biologice, ca aceea de neutralizare a virusurilor, de stimulare a aderenței imune și a fagocitozei, limfotoxicitate, iar — în final — activitate citolitică și bactericidă deplină ; totodată sînt eliberate în plasmă fragmente din diferite componente care au efecte de creștere a permeabilității vasculare, de chemotaxie leucocitară, în reacțiile anafilactice etc. Activarea sistemului complementului este controlată de inactivatori plasmatici. Există și căi derivate de activare (acționînd direct pe C_3), ca în cazul endotoxinelor bacteriene ș.a., un rol mediator important revenind factorilor properdinei.

Explorarea sistemului celular al imunității se face prin cercetarea limfocitelor din sînge (sub raport cantitativ și morfologic) prin hemogramă (completată eventual cu mielograma), examenul morfologic al organelor limfatice și diverse teste funcționale.

Biopsia ganglionară (examenul histologic al unei secțiuni de ganglion) pune în evidență modificări în celularitatea și arhitectura ganglionară, putînd arăta diferite tipuri de modificări reactive (supurație banală, tbc., viroze etc.), procese metaplazice, metastaze carcinomatoase, fiind singură în măsură să stabilească diagnosticul în limfoamele maligne ; ea trebuie completată cu examenul citologic al amprentelor suprafeței de secțiune. Puncția aspiratoare ganglionară are valoare diagnostică numai în cazul prezenței unor celule străine (metastaze, boală Gaucher, metaplazie mieloidă).

Puncția splenică poate oferi informații cu valoare diagnostică într-o serie de boli însoțite de splenomegalie (mai ales dacă celelalte mijloace de investigație nu sînt lămuritoare).

Cea mai simplă și lipsită de riscuri este puncția aspiratoare cu ac subțire, practicată sub rebordul costal, în plină matitate splenică ; din sucul extras se întind frotiuri ce se colorează panoptic. Cu ace mai groase se pot extrage fragmente de țesut, care se prelucrează pentru examenul histologic. Puncția splenică este contraindicată în bolile hemoragipare, infarct, abces sau chist hidatic splenic.

În mod normal, în sucul extras, 60—90% din celule sînt limfocite (în majoritate de tip „adult" ; limfoblaști 1—3%, prolimfocite 3—5%), restul fiind format din celule reticulare, macrofage, plasmocite (10—20%), granulocite (10—20%). În leucemia limfatică cronică limfocitele depășesc 90% din celule ; în procesele inflamatorii se găsesc proporții crescute de granulocite, macrofage și plasmocite. În leucemia granulocitară cronică există o predominență a celulelor din seria granulocitară, iar în osteomielosclerozâ cu metaplazie mieloidă apar celule din cele trei serii medulare. În boala Gaucher și Niemann-Pick se găsesc celule de tezaurizare caracteristice ; dintre parazitoze, diagnosticul toxoplasmozei și al malariei pot beneficia de puncția splenică.

Examenul radiologic poate oferi elemente importante de diagnostic prin explorarea grupelor ganglionare profunde (radiografii și tomografii de mediastin ; limfangiografii — prin injectarea de substanță de contrast pe limfaticele membrelor inferioare, pentru evidențierea lanțurilor ganglionare iliace și paraaortice).

Scanned with OKEN Scanner

Testarea imunității de tip umoral se face prin cercetarea imunoglobulinelor din ser și a activității unor anticorpi.

Electroforeza proteinelor serice (vezi explorarea metabolismului protidic) permite diferențierea hiperglobulinemiilor de tip „monoclonal" (secretate în bolile proliferative ale unor celule aparținînd aceleiași clone patologice, ca în mielomul multiplu sau în boala Waldenström), în care spotul corespunzător este îngust și intens (= vîrf înalt), de cele de tip „policlonal" (= proliferări reactive ale unor celule formatoare de diferiți anticorpi, ca în infecții, inflamații cronice, ciroză hepatică etc.), în care spotul este mărit mai mult în lățime.

Imunoelectroforeza permite o identificare mai precisă a fracțiunilor Ig crescute (sau scăzute) sau a unor componente Ig anormale, făcînd posibilă o mai bună diferențiere între diferite tipuri de disglobulinemii (prin antiseruri de înaltă specificitate se pot cerceta chiar segmente de lanțuri Ig).

Formarea anticorpilor se cercetează prin determinarea titrului aglutinelor anti-A și anti-B, a antistreptolizinelor sau a anticorpilor antidifterici, antipertussis etc., eventual după rapel.

Pentru *cercetarea imunității de tip celular* se folosește testarea cutanată a răspunsului la unele antigene de largă răspîndire care solicită imunitatea celulară (tuberculină, candida, streptokinaza ș.a.), evaluarea „transformării blastice" a limfocitelor T în prezența unor stimulatori specifici sau nespecifici (fitohemaglutinina, concanavalina, tuberculina PPD ș.a.) sau prin testarea altor funcții limfocitare.

Testele cutanate se fac prin intradermoreacții (în cantități standardizate pentru fiecare antigen) și se citesc la 48 ore cu măsurarea zonei de eritem și induratie.

Transformarea blastică a limfocitelor se poate evalua morfologic (normal în jur de 90% limfocite transformate ; în leucemia limfatică — procent scăzut din cauza proporției mari de limfocite B nefuncționale) sau prin măsurarea încorporării de timidină tritiată.

Consumul complementului seric într-o reacție imunologică se determină obișnuit prin *reacția de fixare a complementului,* în care se pune în contact serul cercetat (cu complementul inactivat prin încălzire 30 min. la 56°C) și antigenul (cunoscut), cu adaosul unei cantități standard de complement, a cărui consumare se evidențiază prin adăugarea ulterioară a unui „sistem indicator" (eritrocite + hemolizină specifică), rezultatul pozitiv constînd în lipsa hemolizei. Determinarea *nivelului complementului seric* (exprimat în procente față de normal) se bazează pe cantitatea de Hb eliberată de un sistem indicator (E + Atc) bine standardizat, în prezența complementului din serul cercetat ; este scăzut în lupusul eritematos și în alte boli de „autoagresiune", HPN, A.H. autoimune etc. *Fixarea pe celule* se poate evidenția prin antiseruri specifice („anti-complement").

Modificările cantitative ale limfocitelor sînt importante pentru diagnosticul unor boli ale sistemului limfatic, dar și a numeroase alte boli nehematologice.

Mononucleoza infecțioasă (boală de etiologie virotică) se caracterizează prin leucocitoză (10—15.000/mm³ și mai mult), limfomonocitoză cu modificări morfologice particulare (planșa color III. c.), iar serologic prin titru ridicat de anticorpi heterofili ;

Scanned with OKEN Scanner

trebuie diferențiată în primul rînd de leucemia acută limfoblastică și de tablourile leucocitare reactive asemănătoare care pot apărea în hepatita virală, rubeolă, pneumonie virotică și altele. Diagnosticul este asigurat prin rezultatul pozitiv al testului Paul-Bunnell-Davidsohn (titru de aglutinine anti-eritrocite de oaie — peste 1 : 112, care se absorb pe eritrocite de bou, nu însă pe rinichi de cobai).

Limfocitoze mari (zeci de mii) cu predominanța limfocitelor mici se întîlnesc în tusea convulsivă, în limfocitoza acută infecțioasă, în unele forme de tuberculoză (mai ales la copii, în forme diseminate). În numeroase alte situații se pot întîlni limfocitoze (de regulă moderate sau ușoare), cu sau fără „forme de reacție", în funcție și de stadiul bolii, uneori doar limfocitoze relative, prin neutropenie.

Limfopenie se întîlnește în boli infecțioase acute, malarie, limfoame (mai ales în boala Hodgkin), boli de colagen, uremie ș.a.

Bolile cu deficit imun reprezintă tulburări funcționale ale sistemului celular al imunității, interesînd imunitatea de tip umoral sau aceea de tip celular sau ambele ; ele pot fi datorate unor defecte congenitale sau pot apărea în cursul altor boli (leucemie limfatică cronică, boala Hodgkin ș.a.).

EXPLORAREA BOLILOR NEOPLAZICE ALE ȚESUTULUI SANGUIN

Această grupă de afecțiuni are la bază modificări în genomul unor celule sanguine, care determină o proliferare necontrolată, precum și diverse alterări ale metabolismului, funcțiilor și morfologiei celulare. Etiopatogeneza variată a acestor boli prezintă încă multe necunoscute ; sînt incriminate virusuri, radiații ionizante, substanțe mielotoxice, mecanisme imunologice, predispoziții ereditare etc.

Clasificarea bolilor neoplazice ale țesutului sanguin deosebește, tradițional, leucemii (caracterizate în general prin prezența în sînge a celulelor proliferante), limfoame (tumori primare ale organelor limfatice) și tumori secretante de imunoglobuline (mielom, macroglobulinemie).

Între aceste categorii nu există o separare absolută, deoarece leucemiile (boli generalizate) pot prezenta forme (sau faze) aleucemice, precum și formare de tumori localizate, iar limfoamele și mielomul se pot însoți de „descărcări leucemice" în sînge.

Leucemiile se împart în leucemii acute, caracterizate printr-o slabă diferențiere a celulelor proliferante și o evoluție clinică mai rapidă, și leucemii cronice, în care majoritatea celulelor sînt bine diferențiate, iar evoluția bolii este, în general, mai lungă. În principiu, procesul leucemic poate afecta oricare din seriile celulare, izolat sau asociat (după înrudirea liniilor respective), în diferite combinații, proporții și secvențe.

Leucemiile acute (planșa color III, d, e, f) se împart în două grupe : L.A. limfoblastice (incluzînd și forma cu „celule nediferențiate") și L.A. mieloblastice cu variantele morfologice : mieloblastică propriu-zisă, mielomonocitară (Naegeli) (cu o parte din blaști avînd caractere monoci-

Scanned with OKEN Scanner

toide), histiomonocitară (cu celule monocitoide imature), promielocitară (cu peste 50% din blaşti conţinînd granulaţii azurofile), apoi forme cu proliferări combinate eritro-mieloblastică (eritroleucemia) sau megacario-mieloblastică (megacarioblastoza malignă).

În faza de manifestare clinică a bolii, cantitatea de celule leucemice în organism este de regulă foarte mare, cu infiltraţie intensă a măduvei osoase ; în sînge se găsesc celule blastice atipice (obişnuit — cîteva zeci de mii/mm^3, dar uneori în număr redus sau absente : forme sub- sau aleucemice), fără forme de trecere către celulele mature ; anemia, trombocitopenia, neutropenia sînt obişnuite.

Diagnosticul, bazat în primul rînd pe examenul morfologic al sîngelui periferic şi al măduvei osoase (completat uneori cu examenul concentratului leucocitar sau chiar cu biopsia osoasă), trebuie să precizeze şi tipul citologic, pe baza morfologiei celulare şi a caracterelor citochimice (tabel V. 15).

Sindromul mieloproliferativ cuprinde boli caracterizate prin proliferarea autonomă a seriilor celulare medulare hematopoietice (granulocitară, monocitară, eritroblastică, megacariocitară) sau cu origine înrudită (fibroblast, osteoblast) ; conceptul se bazează pe faptul că la proliferarea unei anumite serii celulare participă simultan (în grade diferite, pînă la forme mixte) sau secvenţial (treceri de la o formă la alta) şi celelalte serii celulare, fenomenul fiind mai evident în formele cronice.

Leucemia granulocitară cronică (LGC) (v. planşa color IV, a) reprezintă o proliferare autonomă a celulelor granulocitare în măduva osoasă (şi în alte organe, în special în splină şi ficat), avînd ca semn biologic distinctiv prezenţa cromozomului Ph_1 şi absenţa fosfatazei alcaline (FAL) în granulocite (principalele caractere clinice şi hematologice sînt rezumate în tabelul V.16). După 2—4 ani sau mai mult are loc „transformarea blastică" a bolii, care ia aspectul unei leucemii acute.

În *policitemia vera* (PV) elementul esenţial este proliferarea necontrolată a seriei eritrocitare cu creşterea importantă a masei eritrocitare şi, în măsură mai mică, a celorlalte serii medulare (v. tabelul V.16).

Trombocitemia hemoragică se caracterizează printr-o proliferare importantă de megacariocite, cu număr mult crescut de trombocite (deficitare calitativ), generatoare de complicaţii trombotice şi hemoragice (v. tabelul V.16).

Osteomieloscleroza cu metaplazie mieloidă este o boală mieloproliferativă complexă cu proliferarea (medulară şi extramedulară) a seriilor granulocitară, eritroblastică şi megacariocitară şi, concomitent, proliferarea fibro- (şi osteo-) blastică, ducînd în cele din urmă la scleroză medulară (evidenţiată prin biopsia osoasă) şi hematopoieză extramedulară cu tablou sanguin leuco- eritro- (şi megacario-) blastic, dismorfism eritrocitar şi tromobocitar, anemie etc. (v. tabelul V. 16).

Leucemia limfatică cronică este o boală proliferativă a sistemului celular al imunităţii, caracterizată prin acumularea în sînge, măduva osoasă, organe limfoide (şi alte organe) a unui mare număr de limfocite (de tip B), morfologic asemănătoare cu limfocitele normale mici, însă incompetente funcţional ; manifestată obişnuit prin poliadeno- şi spleno-

Scanned with OKEN Scanner

megalie, hiperleucocitoză (zeci-sute de mii/mm^3) cu limfocitoză și umbre nucleare (planșa color IV, e), infiltrație limfocitară a măduvei osoase, boala este în general bine tolerată multă vreme, după care pot apărea complicații ținînd de insuficiența medulară (citopenii), de tulburări imunitare (infecții, anemie hemolitică A.I.), infiltrații în diferite organe.

În explorarea acestor boli se folosesc, pe lîngă examenele hematologice uzuale, unele metode speciale.

Colorațiile citochimice completează datele examenului morfologic în precizarea formelor citologice ale leucemiilor, prin evidențierea unor structuri biochimice.

Coloraţia pentru *peroxidaze* (POX) se bazează pe oxidarea benzidinei de către H_2O_2 în prezența peroxidazelor, cu apariția în citoplasma celulelor respective a unor granulații brun-verzui (planșa color IV, c). Peroxidazele sînt prezente în celulele seriilor granulocitare (cu excepția elementelor nediferențiate) și absente în seria limfocitară (monocitele dau o reacție mai slabă) ; utilitatea metodei constă în diferențierea între leucemia acută limfoblastică (totdeauna POX negativă) și cea mieloblastică (de regulă pozitivă).

Cercetarea *fosfatazei alcaline leucocitare* (FAL) se bazează pe faptul că FAL, prezentă în granulocitele neutrofile mature, descompune glicerofosfatul, ducînd (în prezența nitratului de calciu, a nitratului de cobalt și a sulfurii de amoniu) la formarea unui precipitat negru de sulfură de cobalt în citoplasmă (planșa color IV, b). Se disting trei grade de intensitate (0, 1, 2) : indicele FAL se calculează examinînd 100 de granulocite cu consemnarea gradului, după care se înmulțește în fiecare grupă numărul de leucocite cu cifra gradului respectiv și se face suma. Valorile normale se situează între 10 și 100. Indicele FAL apare crescut în numeroase infecții bacteriene, cancere extinse și alte stări reactive ; este caracteristic scăzut în leucemia granulocitară cronică, spre deosebire de alte boli mieloproliferative cronice (osteomielosclerozа, policitemia vera).

Reacția pentru *polizaharide* (cu acid per-iodic Schiff : PAS) se bazează pe oxidarea unor grupări alcoolice din glicogen (dar și din mucoproteine, fibrină etc.) și colorare în roșu cu acidul per-iodic (planșa IV. d). În mod normal conținutul în polizaharide crește pe măsura maturației celulare, mai abundent în granulocite, mai puțin în monocite, cel mai puțin în limfocite. În leucemiile limfatice (acută și cronică) glicogenul crește foarte mult : R. PAS intens pozitivă, spre deosebire de L. A. mieloblastică — PAS negativă ; R. PAS pozitivă poate apărea și în eritroblaștii din eritemia acută (spre deosebire de Ebl. normali).

Coloraţia pentru ADN (R. Feulgen) pune în evidență distribuția ADN în nucleul celular, prin reacția de culoare dată de acidul per-iodic (după hidroliza ADN prin acid clorhidric). La celulele tinere nucleul apare colorat (în roșu violaceu) mai palid, cu conturarea clară a nucleolilor.

Cercetarea *esterazelor nespecifice* (cu α-naftilacetat și pararozanilină) se bazează pe hidroliza legăturilor carboxil-alcool de către aceste enzime ; reacția servește la identificarea celulelor monocitare (intens pozitive, spre deosebire de limfocite și granulocite — slab pozitive).

Examenul citogenetic (determinarea cariotipului) permite decelarea anomaliilor cromozomiale în celulele leucemice.

Scanned with OKEN Scanner

Caractere diferențiale (morfologice și citochimice)

Forma citologică	Talia și forma celulară	Caracterele nucleului	Caracterele citoplasmei
L.A. limfoblastică	talie variabilă, formă rotundă, raport N/C ridicat	rotund (uneori cu o incizură); condensări cromatiniene neregulate; 1-2 nucleoli bine delimitați	redusă; fără granulații sau corpi Auer
L.A. mieloblastică	talie medie, contur regulat, raport N/C mediu	rotund, cu structură cromatiniană fină (uniformă sau perlată); mai mulți nucleoli, cu delimitare discretă	unele celule — cu granulații azurofile și corpi Auer
L.A. promielocitară	talie mare, raport N/C scăzut	mare, ovalar (neregulat), cu mai mulți nucleoli	largă; peste 50% din celule — cu granule azurofile abundente, mari; corpi Auer
L.A. monocitară	talie mare, contur neregulat, raport N/C scăzut	mare, neregulat, cu cromatina în rețea fină	largă, albăstrui-cenușie, uneori cu granulație azurofilă fină, (corpi Auer)
Eritroleucemie	talie medie, raport N/C mediu; eritroblaști (atipici, imaturi) și precursori granulocitari (Mbl și PrMc)	polimorf	largă, uneori cu granulație fină (corpi Auer)

Se face de regulă din suc medular, recoltat la 3 ore după administrarea de Vinblastină (care blochează mitozele în metafază) și pus în soluție hipotonă (pentru liza membranei nucleare și dispersarea cromozomilor); se fotografiază la microscop un număr mai mare de mitoze și se decupează de pe hîrtia fotografică imaginile cromozomilor, care sînt apoi identificați (după mărime, lungimea brațelor, poziția centromerului etc.) și aranjați pe grupe, în perechi.

De importanță diagnostică mare este decelarea cromozomului Philadelphia (Ph_1) (= cromozom din perechea 21 sau 22, cu deleția unuia din brațele lungi) în LGC. În celelalte boli maligne ale țesutului sanguin (leucemii acute, L. limfatică cronică, mielom ș.a.) anomaliile cromozomiale sînt necaracteristice și inconstante.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.15

între diferite forme citologice ale leucemiei acute

Coloraţii citochimice				Particularităţi clinice ş.a.
POX	PAS	Esteraze	Index FAL	
neg.	intens poz. (cu granule mari); negativă în forma nediferenţiată	neg.	>40	ganglioni şi splină — adesea mărite
poz. (sau neg.)	slab poz. (difuz)	poz. <25%	<40	rareori gingivită, ganglioni şi splină mărite
poz. >65%	slab poz. (difuz)	poz. <25%	scăzut	sindrom hemoragic (prin fibrinoliză + trombocitopenie); gingivită, splină mărită
poz. <25%	neg. sau poz. (difuz sau granule fine)	intens poz. >50%	scăzut	relativ frecvent — infiltraţie a gingiilor, splină (şi ganglioni) — mărită
poz. (50%)	poz. (difuz sau granule fine)	poz. (25—50%)	scăzut	relativ frecvent — splină mărită, (gingivită)

Limfoamele maligne sînt boli primare ale ţesutului limfatic avînd la bază proliferarea malignă a unor celule limfocitare sau histocitare, debutînd probabil unicentric, în organe limfatice (ganglioni, splină, alte structuri), cu tendinţă de generalizare şi interesarea altor organe (uneori cu „descărcarea leucemică").

Între limfoame, *boala Hodgkin* (BH) ocupă un loc aparte prin combinarea elementului proliferativ (celule histiocitare malignizate, cu tendinţă de transformare în celule gigante caracteristice, Reed-Sternberg) cu elementul reactiv (granulom : cu histiocite, neutrofile şi eozinofile, limfocite, plasmocite, fibroză). În evoluţia progresivă a bolii se deosebesc mai multe stadii clinice şi histologice (v. tabelul V.17).

Modificările hematologice în BH sînt nespecifice ; numărul de leucocite poate fi crescut (neutrofilie) şi se constată frecvent limfopenie

Scanned with OKEN Scanner

Principalele caractere hematologice ale

Denumirea bolii	Grade de proliferare a celulelor din M.O.				Semne
	Seria Ebl.	Seria gran.	Seria Mgkct	Fibroblaşti	Tablou eritrocitar
Leucemia granulocitară cronică (L.G.C.)	±	+++	+(++)	±	nr. E. normal (sau scăzut); cîţiva Ebl
Policitemia vera (P.V.)	+++	++	++(+)	++	E: 7—10 mil./mm³, Hb:16—20 g/100, Ht: 55—80%; masă E. mult crescută, hiperviscozitate; cîţiva Ebl
Trombocitemia hemoragică (esenţială) (T.H.)	±	±	+++	±	(poliglobulie iniţială), apoi anemie (prin sîngerări)
Osteomieloscleroza cu metaplazie mieloidă (O.M.S. sau M.M.M.)	±	±	+++	+++	(poliglobulie iniţială), apoi anemie progresivă; poikilocitoză, E. policromatofile, eritroblaşti

(mai ales în fazele avansate), uneori monocitoză şi eozinofilie ; anemia hemolitică autoimună poate apărea relativ frecvent ; în măduvă se găseşte de regulă hiperplazie granulocitară şi megacariocitară, uneori celule Reed-Sternberg. Este caracteristic deficitul imunităţii de tip celular (cu anergie tuberculinică). Diagnosticul se stabileşte prin examenul histopatologic, care permite diferenţierea faţă de alte limfoame şi de alte adenopatii (inflamatorii, metastatice).

Limfoamele ne-Hodgkiniene sînt clasificate, după celula proliferantă, gradul de diferenţiere şi tipul leziunii, în : limfoame limfocitare bine diferenţiate sau slab diferenţiate (limfosarcoame limfocitare, respectiv limfoblastice), limfoame histiocitare (reticulosarcoame) diferenţiate

Scanned with OKEN Scanner

bolilor mieloproliferative cronice

de laborator					Evoluţie
Tablou leucocitar	Trombocite	F.A.L.	Cromosom Ph_1	Măduva osoasă	
nr.L. mult crescut (100 000—300 000/mm³); F.L. desfăşurată (cu pred. elementelor mature); bazofilie (5—20%), (eozinofilie, monocitoză)	nr. Tr. normal sau crescut moderat; (uneori macrotrombocite, fragmente de megacariocite)	absentă	prezent	hiperplazie globală cu predominanta seriei granulocitare (bazofile crescute)	transformare blastică după 2—4 ani (cu creşterea nr. de Mbl. şi bazofile); uneori — transformare în osteomielosclerozăă
nr. L. crescut moderat (10 000—40 000/mm³) cu deviere stg. (moderată); bazofilie (±)	nr. Tr. crescut moderat (0,4—1 mil./mm³)	mult crescută	absent	hiperplazie globală cu creştere moderată a seriei Ebl.; (megacariocite, eozinofile, bazofile crescute)	evoluţie lungă, cu complicaţii vasculare; transformare posibilă în L.G.C., O.M.S., (L.A.)
nr. L. crescut moderat (15—400 00/mm³), cu deviere stg. moderată; eozinofilie şi bazofilie — uşoare	nr. Tr. mult crescut (1—4 mil./mm³), cu anomalii morfologice şi deficit funcţional	prezentă	absent	hiperplazie megacariocitară, cu anomalii morfologice	evoluţie de 1—5 ani, cu complicaţii trombotice şi hemoragice (uneori transformare în O.M.S.)
nr. L. variabil, (de regulă crescut moderat), cu deviere stg., bazofilie	nr. Tr. iniţial crescut, ulterior în scădere; anizocitoză Tr. cu macrotrombocite, fragmente de megacariocite	crescută sau scăzută	absent	puncţie aspiratoare — adesea negativă; histologic: benzi de scleroză + hiperplazie Ebl., gran. şi Mgkct.	evoluţie de mulţi ani (uneori mai rapidă), cu posibilitate de acutizare

sau nediferenţiate şi limfoame cu celularitate mixtă, fiecare putînd prezenta o formă nodulară şi una difuză. Sîngele periferic este în general normal ; măduva poate fi infiltrată uneori cu celule proliferante.

Proliferări limfo-plasmocitare cu hiperglobulinemie. Mielomul multiplu este o proliferare malignă a plasmocitelor din măduvă (uneori şi în alte organe), cu secreţia unor cantităţi mari de imunoglobuline ; tulburările şi simptomele principale ţin pe de o parte de proliferarea intramedulară, iar pe de altă parte — de hiperglobulinemie (tabel V.18).

După tipul de imunoglobulină secretată, mieloamele pot fi de tip IgG (cam 50%) sau IgA (25%), foarte rar alte tipuri ; uneori se secretă numai lanţuri uşoare,

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 17

Caracteristicile leziunilor în boala Hodgkin în diferite stadii (forme) histologice

Forma histologică	Frecvență	Caracteristici histologice	Corespondență clinică, prognostic
Forma cu predominanță limfocitară	5%	limfocitele — în majoritate absolută; celule Reed- ternberg, eozinofile, histiocite — rare	corespunde în general unor forme localizate; prognostic relativ favorabil
Forma cu scleroză nodulară	50%	infiltrat cu celularitate mixtă, divizat în insule prin benzi de colagen	apare mai ales la adulți tineri, în stadiile I—II; prognostic relativ favorabil
Forma cu celularitate mixtă (difuză)	40%	numeroase eozinofile, neutrofile, plasmocite; limfocite și histiocite — în număr aproximativ egal; celule R-S — de regulă abundente; apare și fibroză, uneori necroză focală	corespunde de regulă stadiilor avansate; prognostic puțin favorabil
Forma cu depleție limfocitară	5%	foarte puține limfocite; predominanță de histiocite; celule R-S și eozinofile — în număr variabil; grade variate de scleroză	apare în general la vîrste mai avansate; corespunde stadiilor III—IV; prognostic defavorabil

eliminate prin urină sub formă de proteină Bence Jones (care precipită la încălzire la 50°—60° și se redizolvă la 90—100°), prezentă adesea și în tipurile obișnuite de mielom. Proteinele serice apar crescute (9—15 g/100, chiar mai mult) prin creșterea fracțiunilor globulinice respective (evidențiată electro- și imunoelectroforetic).

La examenul hematologic în majoritatea cazurilor se pune în evidență anemie (cu leuco- și trombocitopenie), dispoziție în fișicuri a eritrocitelor ; celulele mielomatoase pot apărea uneori în sînge (forme leucemice) ; la examenul măduvei osoase se găsește o infiltrație caracteristică, de regulă foarte importantă, cu celule mielomatoase (în general mai mari decît plasmocitele normale (15—30 μ), cu cromatină nucleară mai puțin densă, citoplasmă bazofilă, uneori cu incluzii sau vacuole) ; (planșa color IV, f) ; VSE este foarte mult crescută.

Macroglobulinemia Waldenström (tabel nr. V.17) are la bază proliferarea malignă a unei clone de celule limfoplasmocitare, cu sinteză excesivă de macroglobulină (IgM).

Creșterea macroglobulinelor, care arată la electroforeză un vîrf omogen în zona β-γ, iar la imunoelectroforeză îngroșarea arcului IgM, uneori se poate pune în evidență cu un test simplu *(testul Sia)* : o picătură de ser lăsată într-un vas cu apă distilată formează un precipitat albicios care coboară sub formă de fire.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.16

Principalele caracteristici de laborator în mielom şi boala Waldenström

Forma de boală	Substrat	Caracteristici de laborator			
		Tablou sanguin periferic	Tablou medular	Anomalii proteinice	Alte modificări
Mielom multiplu	proliferare malignă a plasmocitelor cu hiperglobulinemie (IgG, IgA, IgD)	anemie (trombo- şi granulocitopenie); rar celule mielomatoase; eritrocite „în fişicuri"; VSE mult crescută (100—140 mm la o oră)	infiltraţie (importantă) cu celule mielomatoase	hiperproteinemie (9—20 g/100) cu hiperglobulinemie de tip monoclonal IgG, IgA sau IgD; proteina Bence-Jones—de regulă prezentă; uneori crioglobuline; viscozitate crescută	azotemie, creatininemie — crescute; hiperuricemie, hipercalcemie
Boala Waldenström	proliferare malignă limfo-plasmocitară cu hiperglobulinemie (IgM)	anemie (±trombo- şi granulocitopenie); frecvent — limfo-(plasmo)-citoză; eritrocite „în fişicuri"; VSE mult crescută (80—150 mm la o oră)	infiltraţie cu celule limfoide (polimorfe), mastocite, (puncţie aspiratoare — uneori săracă)	hiperproteinemie (8—15 g/100) cu hiperglobulinemie de tip monoclonal; IgM; (proteina Bence-Jones uneori prezentă); frecvent — crioglobuline; test Sia pozitiv ; viscozitate mult crescută	apar mai rar

Scanned with OKEN Scanner

Hematologic se găseşte de regulă anemie, adesea trombocitopenie, uneori leucopenie sau descărcare de celule limfoide maligne ; pe frotiul de sînge eritrocitele formează fişicuri, iar VSE este mult crescută. În măduvă predomină limfocitele mici cu citoplasmă bazofilă, între ele găsindu-se şi plasmocite, celule reticulare şi numeroase mastocite.

În *„boala lanţurilor grele"* există o proliferare limfoplasmocitară cu producţia unei imunoglobuline incomplete (fragmentate de lanţuri γ, α sau μ).

Datorită unor defecte în structura moleculară a lanţurilor grele (deleţii), acestea nu se pot asambla cu lanţurile uşoare (care se elimină prin urină) şi apar în electroforegramă ca componente anormale în regiunea β-γ sau α_2-β, care precipită cu serurile monospecifice pentru lanţurile grele, nu însă cu seruri anti-lanţuri uşoare.

DETERMINAREA GRUPELOR SANGUINE

Transfuzia de sînge, atît de importantă pentru toate specialităţile medicinei, presupune (pentru evitarea unor accidente foarte grave) determinarea compatibilităţii imunologice dintre sîngele transfuzat şi organismul primitorului, ceea ce a devenit posibil abia după descoperirea sistemului de grupe sanguine A, B, O (Landsteiner, 1900) ; de mare importanţă este şi descoperirea ulterioară a altor antigene eritrocitare (mai ales din sistemul Rh).

Sistemul A, B, O cuprinde antigene eritrocitare (prezente şi pe alte celule sanguine) determinate genetic sub trei forme alelice : A, B şi O (ultima — caracterizată prin lipsa antigenicităţii) ; din combinarea cîte două a acestor alele rezultă următoarele grupe sanguine : $O_{(I)}$ (genotip : OO), $A_{(II)}$ (genotipuri : AO şi AA), $B_{(III)}$ (genotipuri : BO şi BB) şi $AB_{(IV)}$ (genotip : AB) ; în sistemul A, B, O apar spontan anticorpi (aglutinine de tip „complet") contra antigenelor absente ; astfel în serul indivizilor de grupă $O_{(I)}$ există aglutinine anti-A(α) şi anti-B(β), la grupa $A_{(II)}$ — aglutinine anti-B(β), la grupa $B_{(III)}$ — aglutinine anti-A(α), iar la grupa $AB_{(IV)}$ — nici una din ele.

Determinarea grupelor sanguine A, B, O constă (obligator) din determinarea antigenelor (aglutinogenelor) (proba Beth-Vincent) şi determinarea aglutininelor (proba Simonin).

Pentru *proba Beth-Vincent* se pune pe o lamă de sticlă cîte o picătură din serurile test O, A şi B ; lîngă fiecare picătură se pune cîte o picătură mică (aproximativ 1 : 10 din volumul picăturii de ser) de eritrocite de la pacient, obţinute (cu o pipetă Pasteur) din cheagul probei de sînge (sau prin puncţionarea degetului) şi se amestecă cu serul test cu cîte un colţ al unei lame ; se citeşte aglutinarea după 2—3 minute. Pentru *proba Simonin* se procedează invers, adică se foloseşte ser de la bolnav şi eritrocite test din grupele O, A şi B. *Interpretarea rezultatelor* (v. fig. 5.17) se bazează pe constatarea aglutinării în picăturile în care antigenele ajung în contact cu anticorpii lor specifici : în ambele probe aglutinarea nu se produce în picăturile care corespund grupei sîngelui cercetat ; trebuie reţinut în plus că eritrocitele O nu sînt aglutinate de nici unul din seruri, dar serul O aglutinează E, din toate celelalte grupe,

Scanned with OKEN Scanner

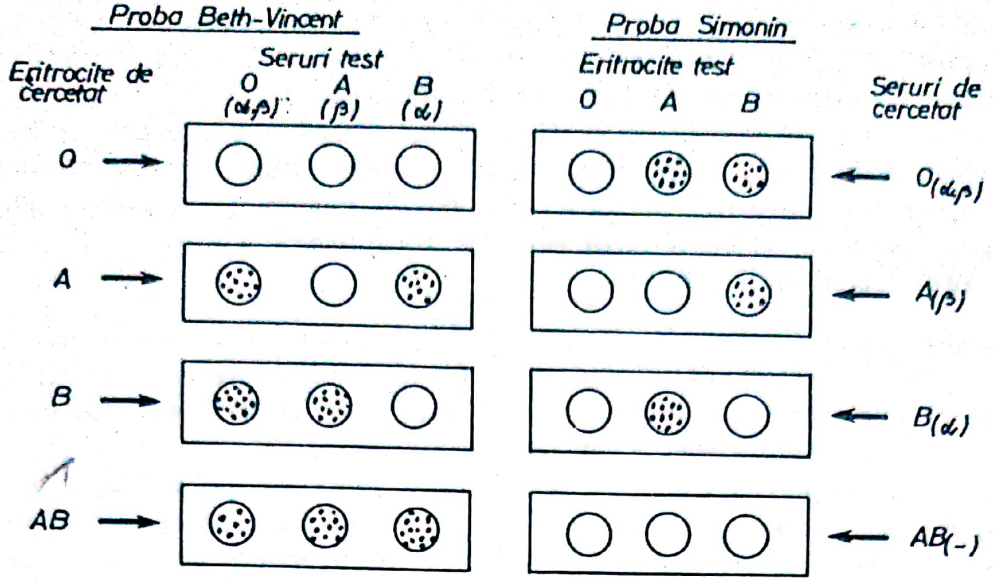


Fig. 5.17. Determinarea grupelor sanguine O, A, B prin probele Beth-Vincent și Simonin (explicații în text).

în timp ce eritrocitele AB sînt aglutinate de toate serurile (cu excepția serului propriu), dar serul AB nu aglutinează E în nici o grupă.

Dintre antigenele *sistemului Rh* cel mai important este antigenul D (prezent la circa 85% din populație). În mod normal, în acest sistem nu există anticorpi contra antigenelor absente ; aceștia (în special Atc anti-D) pot apărea însă la indivizii Rh(D)-negativi care au fost senibilizați prin transfuzie cu sînge Rh(D)-pozitiv (sau prin sarcină cu făt Rh +) și care pot face reacții hemolitice grave la transfuziile următoare cu sînge Rh(D)-pozitiv.

Determinarea grupei Rh(D) se face cu antiser anti-D : pe o lamă se pune o picătură de antiser, care se amestecă cu o picătură mică din eritrocitele sîngelui cercetat ; pe altă lamă se prepară două probe martor (antiser + eritrocite Rh-pozitive și antiser + E. Rh-negative) ; aglutinarea se citește după incubare de o oră la +37°C în cameră umedă (în cutie Pétri acoperită, conținînd hîrtie de filtru umezită, lamele fiind așezate pe baghete de sticlă).

Pe lîngă determinarea grupelor sanguine A, B, O și Rh(D) la donator și la primitorul transfuziei, mai este necesară și *proba directă a compatibilității* (Jeanbreau) prin cercetarea aglutinării în picătura de ser de la bolnav amestecată cu eritrocite din flaconul de sînge care urmează a fi transfuzat.

EXPLORAREA HEMOSTAZEI ȘI FIBRINOLIZEI

Prin hemostază se înțelege ansamblul reacțiilor și mecanismelor care concură la oprirea sîngerărilor.

Procesul, deosebit de complex, se efectuează prin participarea vaselor sanguine, a trombocitelor, a factorilor plasmatici ai coagulării și

Scanned with OKEN Scanner

a țesuturilor. Strîns legate de hemostază sînt mecanismele care asigură liza cheagului de fibrină format, de aceea și explorarea funcțională a acestora se efectuează împreună cu a hemostazei.

În cadrul hemostazei se disting două etape, interdependente și în mare parte suprapuse : hemostaza primară și hemostaza secundară.

Hemostaza primară, la care iau parte vasele și trombocitele, durează 2—4 minute și realizează oprirea temporară a sîngerării prin formarea unui trombus plachetar.

Mecanismele vasculare care intervin după producerea unei leziuni pot fi active (vasoconstricție reflexă locală și regională, prin acțiunea sistemului nervos adrenergic și a unor substanțe vasoconstrictoare) sau/și pasive (aderența pereților vasculari, compresiune prin sîngele extravazat).

Trombocitele participă la hemostază prin aderarea lor la peretele vasului lezat, după care (în urma eliberării de ADP) se produce agregarea lor, ceea ce declanșează o serie de modificări fizico-chimice trombocitare exprimate prin fenomenul metamorfozei vîscoase ; totodată se eliberează din trombocit o serie de factori care intervin în diferite faze ale coagulării (v. fig. 5.18) ; ulterior, după formarea cheagului „roșu", trombocitele, situate la intersecțiile rețelei de fibrină, emit pseudopode în lungul filamentelor și determină apoi (prin contracția trombosteninei) retracția cheagului.

Hemostaza secundară (coagularea propriu-zisă) consolidează „cheagul alb" trombocitar prin formarea unui trombus de fibrină prin acțiunea în serie a factorilor plasmatici ai coagulării (v. tabelul V. 19).

În procesul coagulării se deosebește o cale *intrinsecă*, inițiată de activarea factorului XII prin contactul cu suprafața lezată, după care urmează activarea în serie a factorilor XI, IX, VIII (cu participarea factorului trombocitar T_3), și o cale *extrinsecă*, inițiată de „factorul tisular" eliberat de celulele lezate, care activează factorul VII, după care ambele căi continuă cu activitatea factorilor X, V, II, I (calea comună) (v. fig. 5.19).

Coagularea se desfășoară, schematic, în trei etape principale :

— ***Tromboplastinoformarea*** (profaza) (v. tabel V. 20) reprezintă etapa cea mai lungă a coagulării (4—6 minute) și depinde de acțiunea unor factori tisulari (calea extrinsecă și a unor factori plasmatici (calea intrinsecă), a căror activare are loc secvențial, „în cascadă".

— ***Trombinoformarea*** este rezultatul acțiunii tromboplastinei tisulare sau plasmatice asupra protrombinei din sînge în prezența ionilor de calciu. Trombina formată influențează fazele precedente ale hemostazei prin acțiunea ei asupra trombocitelor (metamorfoza vîscoasă) și asupra unor factori ai coagulării (VIII, V), accelerînd mult viteza de reacție.

— ***Fibrinoformarea*** este rezultatul scindării proteolitice a fibrinogenului sub acțiunea trombinei : inițial (după detașarea fibrinopeptidelor A și B) iau naștere monomeri de fibrină, polimerizați apoi în molecule de fibrină S (solubilă), din care, sub acțiunea factorului XIII (FSF) și în prezența ionilor de calciu, rezultă un cheag de fibrină solid (insolubil în uree).

Scanned with OKEN Scanner

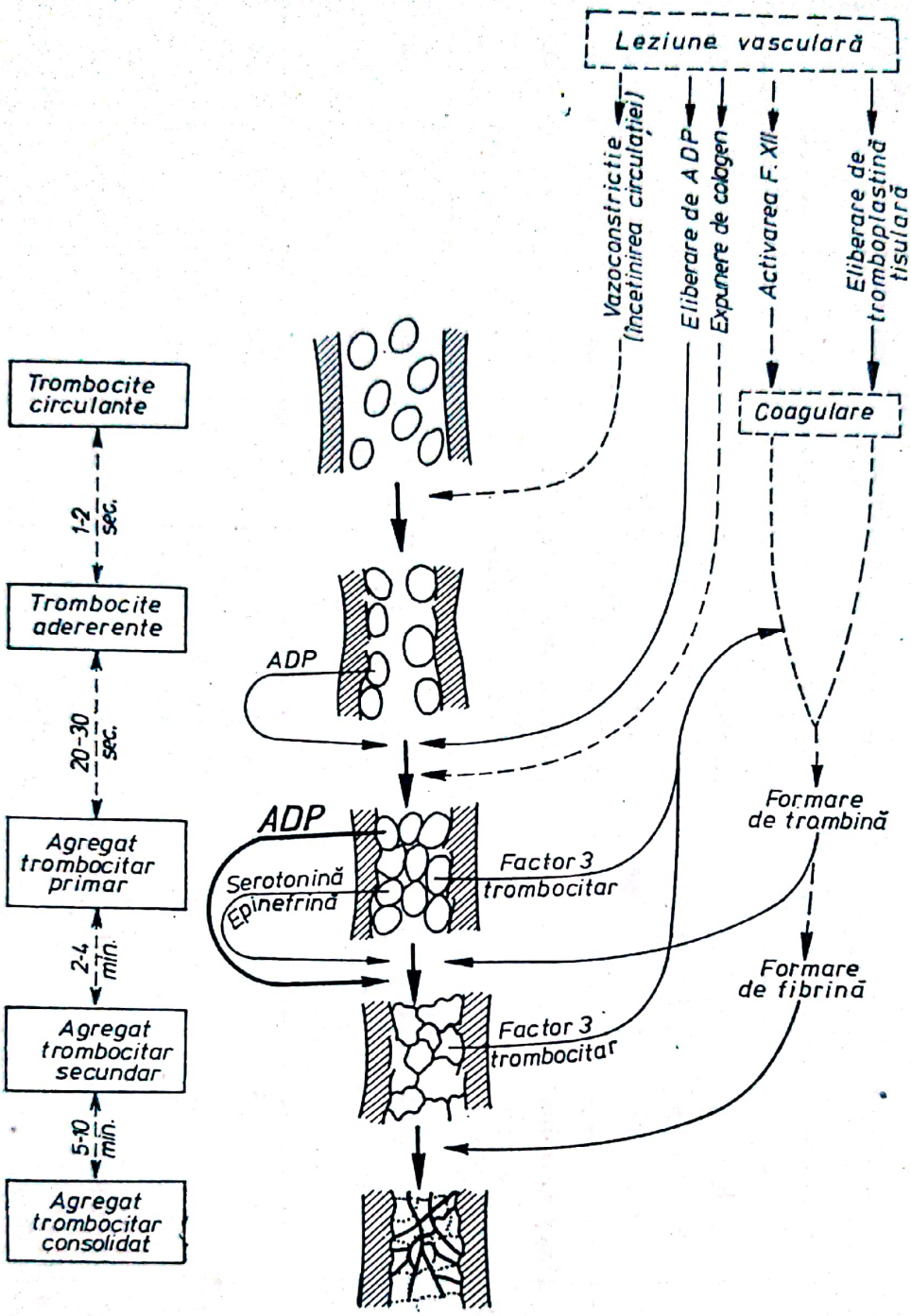


Fig. 5.18. Rolul trombocitelor în hemostaza primară. (Explicații în text.)

Retracția cheagului, proces complex, specific, având la bază scurtarea filamentelor de fibrină datorită contracției trombosteninei trombocitare, constă în micșorarea dimensiunilor acestuia cu expulzia serului ; efectuarea sa necesită număr și calitate normale de trombocite.

Limitarea coagulării la necesarul fiziologic se face prin procese locale (fixarea trombinei, pe fibrina formată, spălarea de către sînge a excesului de factori și captarea lor de celulele SRH) și prin inhibitori umorali (antitrombina III și altele), produși de degradare a fibrinei etc.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 19

Principalele proprietăți ale factorilor coagulării

Simbol	Denumire	Structură chimică	Biosinteză	Rol în coagulare	Consum în coagulare	Rezistență la păstrare	Trecere prin filtru Seitz	Absorbția pe geluri anorganice ($BaSO_4$)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	Fibrinogen	β-γ-globulină	în ficat	formează cheagul de fibrină	da	stabil	da	nu
II	Protrombina	α_2-globulină	în ficat, dependentă de vit. K	transformă fibrinogenul în fibrină	90%	stabil	da	da
V	Proaccelerina (factor labil; globulină accelератoare)	α_2-β-globulină	în ficat	intervine în formare tromboplastinei endo- și exogene	da	labil	da	nu
VII	Proconvertina (factor stabil; cotromboplastină; autoprotrombina I)	α_2-β-globulină	în ficat, dependentă de vit. K	intervine în formarea tromboplastinei exogene	nu	stabil	nu	da
VIII	Factor antihemofilic A (globulină antihemofilică; tromboplastinogen)	globulină α_2-β	în ficat (?), SRH (?)	intervine în formarea tromboplastinei endogene	da	labil	da	nu
IX	Factor antihemofilic B („plasma thromboplastin component"-PTC; factor Christmas; autoprotrombină II)	globulină α_1-α_2	în ficat, dependentă de vit. K	intervine în formarea tromboplastinei endogene	nu	stabil	nu	da

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.19 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
X	Factor Stuart (factor Prower; autoprotrombina III; trombokinaza)	globulină α_1	în ficat, dependentă de vit. K	intervine în formarea tromboplastinei endo- şi exogene	nu	destul de stabil	nu	da
XI	Factor antihemofilic C („plasma thromboplastin antecedent"-PTA; factor Rosenthal)	globulină β_2	probabil în ficat	intervine în formarea tromboplastinei endogene	nu	stabil	da	nu
XII	Factor Hageman (factorul de contact)	globulină β_2-γ	necunoscută	intervine în formarea tromboplastinei endogene	nu	stabil în vase siliconate	da	nu
XIII	Factorul stabilizator al fibrinei (FSF) (factor Laki-Lorand)	globulină α_2 + + γ-globulină	probabil în ficat	consolidează molecula de fibrină	nu	stabil	da	nu

Factorul III: factorul tisular (tromboplastina) este un complex de fosfatide, lipoproteine şi colesterol, prezent în toate ţesuturile (mai abundent în plămîn şi creier); iniţiază coagularea pe calea extrinsecă.

Factorul V: calciu (în forma ionizată); este necesar în majoritatea reacţiilor mecanismului coagulării (v. fig. 3).

Factorul VI: accelerina; este forma activată a factorului V (denumirea nu se mai utilizează). Ultimele patru rubrici prezintă proprietăţile pe baza cărora se prepară diverşi „reactivi", din care se elimină anumiţi factori, în vederea „testelor de corecţie".

Scanned with OKEN Scanner

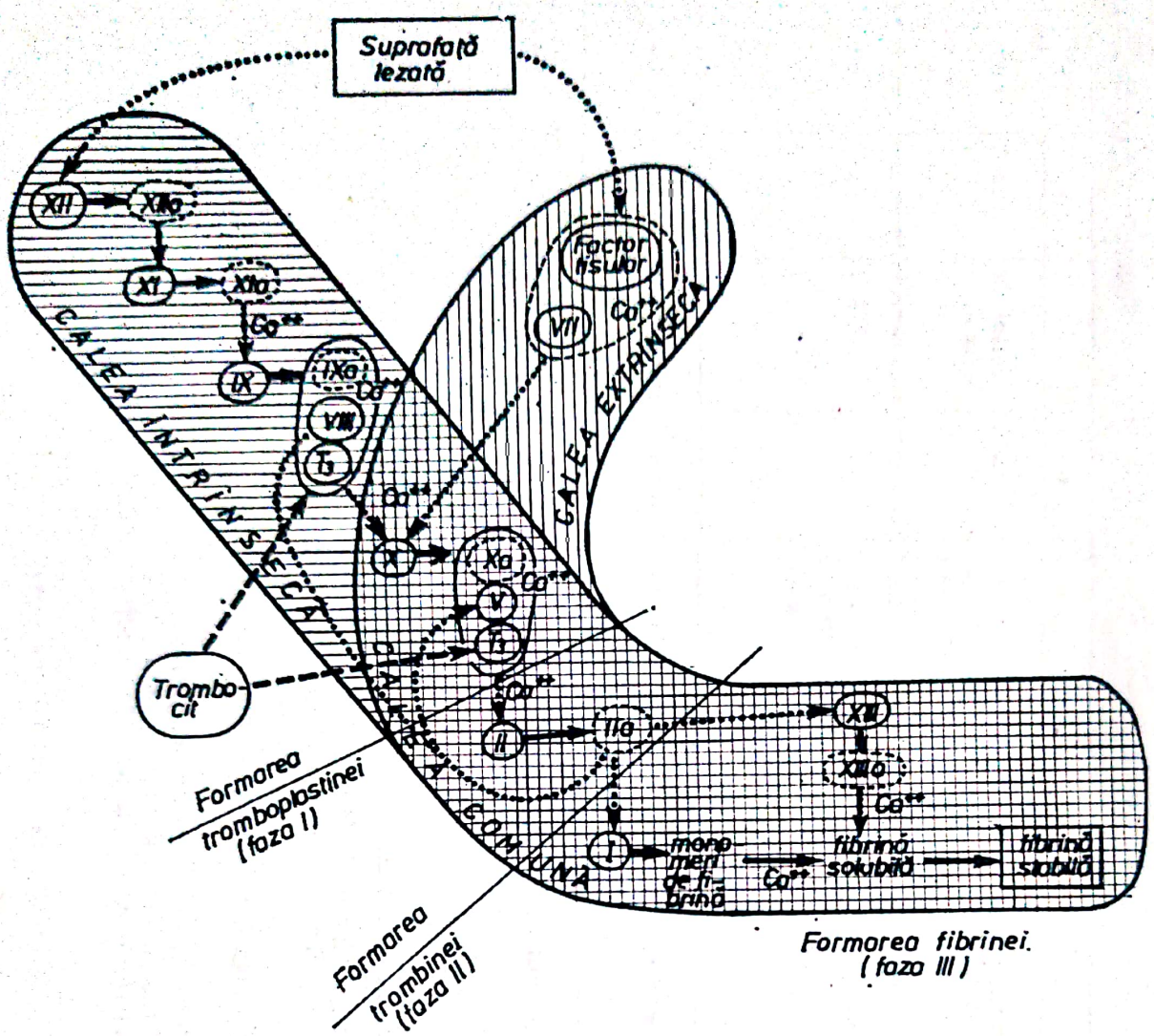


Fig. 5.19. Reprezentarea schematică a coagulării.

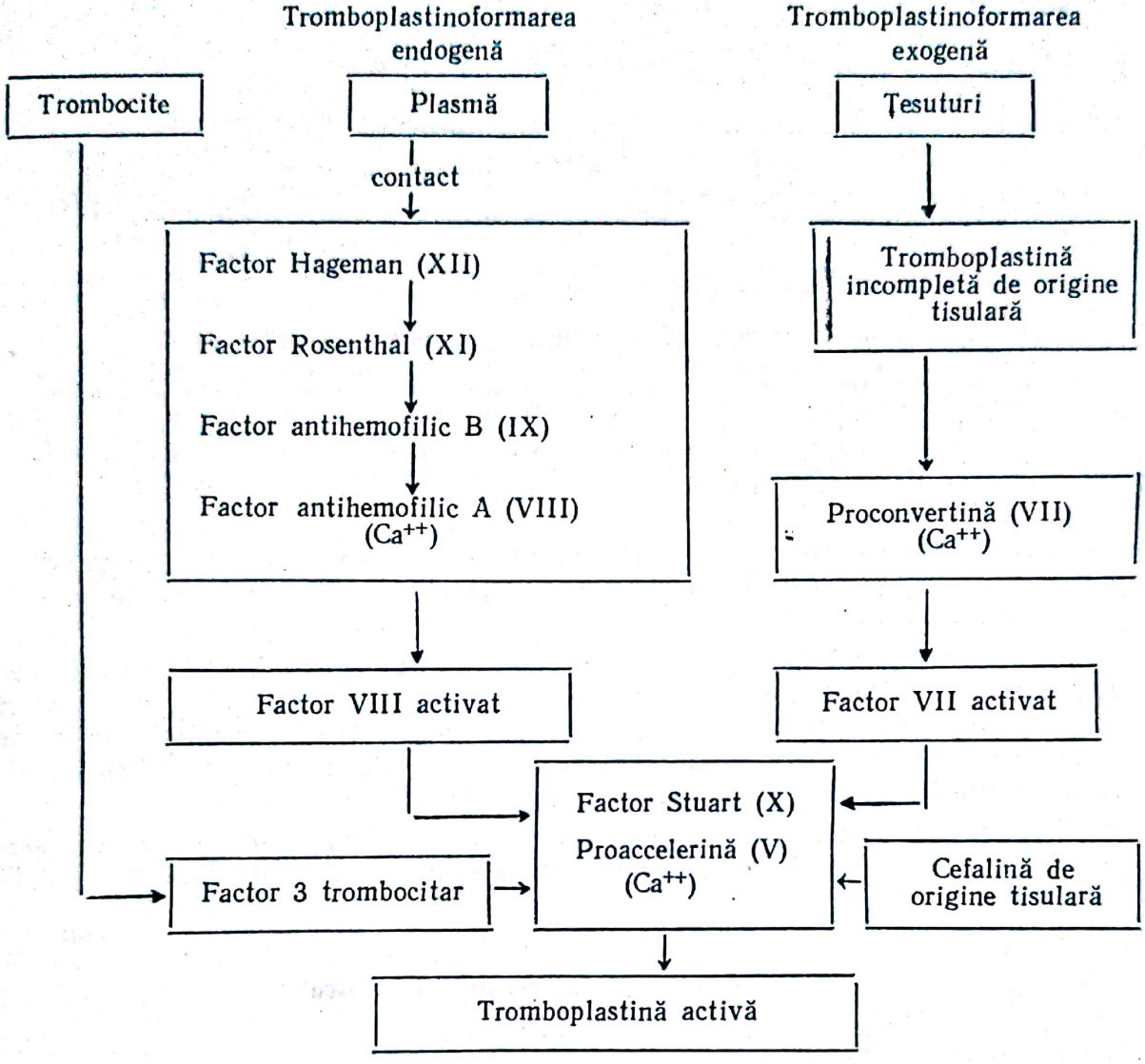
Activarea ambelor căi : intrinsecă (haşurată orizontal) şi extrinsecă (haşurată vertical), continuate cu calea comună (haşurată dublu) se face prin suprafaţa lezată, care activează factorul XII şi eliberează „factorul tisular" (factorii sînt indicaţi prin numerele respective, urmate de litera *a* pentru formele activate) ; în calea intrinsecă urmează activarea în serie a factorilor XI şi IX, urmată de formarea complexului IX.a+VIII + T_3 + Ca++, care (ca şi complexul F. tisular + VII + Ca++ din calea extrinsecă) activează factorul X din calea comună ; tromboplastina, reprezentată de complexul X.a + V + T_3 + Ca++, transformă apoi protrombina în trombină ; sînt figurate cele trei acţiuni principale ale trombinei : accelerarea formării de tromboplastină (prin activarea factorilor VIII şi V), transformarea fibrilogenului în fibrină şi stabilizarea acestuia (prin activarea factorului XIII).

Liza cheagului de fibrină şi recanalizarea vasului sanguin este asigurată de către sistemul fibrinolitic (v. fig. 5.20), al cărui element central este plasmina, o enzimă proteolitică aflată în plasmă sub formă inactivă de plasminogen, care formează complexe cu fibrinogenul şi cu fibrina, fiind înglobat în cheagul de sînge. Activatorii obişnuiţi ai plasminogenului sînt substanţe eliberate din endoteliile lezate, urokinaza (formată în rinichi) ş.a., iar în cazuri patologice — toxine microbiene, produşi de degradare a unor celule tumorale, substanţe din lichidul amniotic şi multe altele. Inhibitorii fibrinolizei pot acţiona direct (antiplasmine) sau indirect (antiactivatori) ; dintre inhibitorii medicamentoşi se citează acidul ε-aminocaproic (EAC) şi trasilolul. În mod normal numai plasmina înglobată în cheag (la adăpost de antiplasmine) produce

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 20

Tromboplastinoformarea (după Samama şi Prost)



fibrinoliza, în timp ce plasmina circulantă este neutralizată rapid de acestea.

Explorarea funcţională a hemostazei şi fibrinolizei trebuie să localizeze cît mai exact tulburarea, ţinînd seama de factorii care acţionează în diferitele faze, precum şi de raporturile dintre aceste mecanisme în condiţii fiziologice şi în diverse stări patologice.

TULBURĂRILE HEMOSTAZEI ŞI FIBRINOLIZEI

Acestea pot genera sindroame hemoragice sau sindroame de hipercoagulare, care uneori se pot combina între ele.

Sindroamele hemoragice sînt clasificate, în funcţie de fazele hemostazei în care se situează tulburarea, în cinci grupe mari ; în cadrul

Scanned with OKEN Scanner

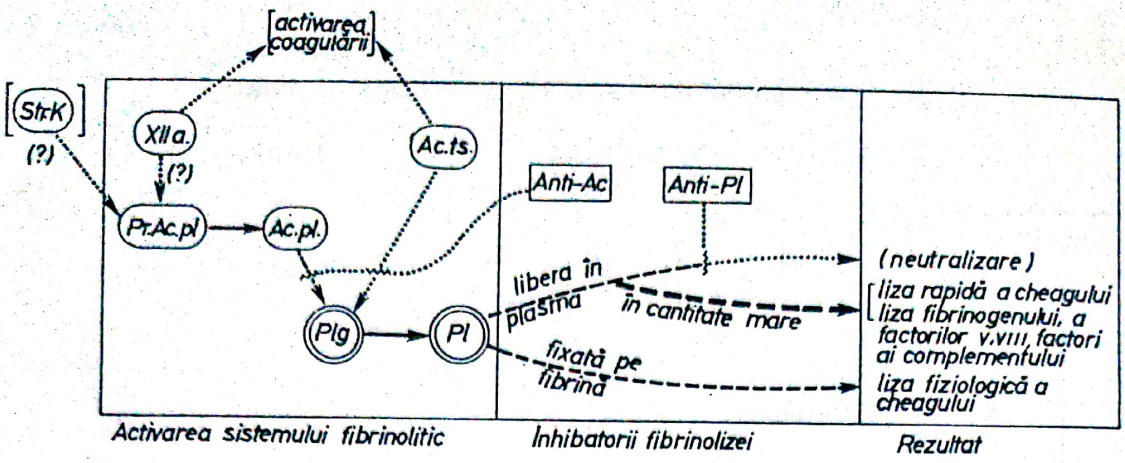


Fig. 5.20. Reprezentare schematică a sistemului fibrinolitic.

Elementul central este reprezentat de plasmină, a cărei formă inactivă (plasminogenul) este activată de factorii tisulari (Ac. ts.) ; se acceptă existența unui (pro)activator plasmatic, activat de factorul XII.a (f. Hageman) și de streptokinază. În partea de sus este figurat paralelismul funcțional al sistemelor fibrinolitic și al coagulării, prin activarea lor concomitentă plasmatică (XII.a) și tisulară (Ac.ts.). În continuare este figurat mecanismul de limitare a fibrinolizei prin înglobarea în cheag a plasminei fixate pe fibrină, prin neutralizarea celei circulante de către antiplasmină și prin inhibarea de către antiactivatori a activării plasminogenului.

acestora se deosebesc în general deficite ereditare (determinate genetic, de regulă unice) și deficite dobîndite (secundare altor boli, de regulă multiple).

În *vasculopatii* („purpure vasculare" ; v. tabelul V. 21) tulburarea interesează exclusiv factorul vascular, factorii trombocitar și plasmatici fiind neafectați ; testele funcționale ale hemostazei (inclusiv cele de „fragilitate capilară") sînt de regulă normale, diagnosticul stabilindu-se după semnele clinice (eventual și alte date de laborator).

În cadrul *sindroamelor hemoragice prin deficit trombocitar* se deosebesc S.H prin deficit cantitativ (*trombocitopenii* ; v. tabelul V. 22).

Tabel V.21

Clasificare etiopatogenică a purpurelor vasculare

A. *Purpure imunologice*
   1. Purpura alergică (Hennoch-Schönlein).
   2. Purpure medicamentoase: după chinină, penicilină, ioduri, sulfamide ș.a.
   3. (Purpure prin autosensibilizare la eritrocite sau ADN).

B. *Purpure infecțioase*: în septicemii cu meningococ ș.a., febră tifoidă, endocardită bacteriană rugeolă, tifos exantematic etc.

C. *Purpure prin alterări structurale conjunctivo-vasculare.*
   1. Congenitale: telangiectazia hemoragică congenitală (Rendu-Osler), sindromul Ehlers-Danlos, ostoegeneza imperfectă ș.a.
   2. Dobîndite: scorbut, exces de corticosteroizi, senilitate, caşexie

D. *Purpure paraproteinemice*: în boala Waldenström, hiperglobulinemii reactive, crioglobulinemii (primare și secundare), criofibrinogenemie ș.a.

E. *Purpure mecanice*: ortostatică, prin presiune sau sucțiune, „purpura simplex".

F. *Purpure toxice*: veninuri de șerpi; insuficiență renală sau hepatică.

G. *Purpure de alte cauze*: amiloidoză, artrită reumatoidă, embolii tumorale ș.a.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.22

Clasificare fiziopatologică a trombocitopeniilor

Mecanismul trombocitopeniei	Categorii de boli	Kinetică megacario-trombocitară				Teste speciale de diagnostic
		Nr. de Mgkct. în măduvă	Producţie de Tr.	Sechestrare splenică	Durata de viaţă a Tr.	
1	2	3	4	5	6	7
I. *Producţie deficitară* A. *Deficit de formare a megacariocitelor*	— aplazii medulare (globale sau parţiale): (genetice), idiopatice, după citostatice sau alte medicamente, (uneori după viroze); alcoolism ş.a. — restricţia spaţiului hematopoietic (leucemii, cancer, fibroză etc.).	scăzut	scăzută	normală	normală	puncţie medulară; biopsie osoasă
B. *Megacariopoieză ineficientă*	— deficit de vit. B_{12} sau acid folic; — hemoglobinurie paroxistică nocturnă; — (unele forme familiale).	crescut (cu maturaţie deficitară)	scăzută (distrucţie i.m. crescută)	normală	normală (±)	teste de dg. pt. anemia megaloblastică şi pt. HPN
C. *Deficit de reglare a megacariopoiezei*	— trombocitopenia ciclică	variabil	scăzută variabil	normală	normală	examinări periodice
II. *Tulburări de distribuţie*	— splenomegalii de diferite cauze (congestive, în limfoame, osteomieloscleroză, boala Gaucher ş.a.)	crescut	crescută	crescută	scurtată	teste pt. dg. splenomegaliilor; (măsurarea sechestrării spl. prin marcare cu Cr^{51})

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.22 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7
III. *Distrucţie, utilizare sau pierderi-crescute*						
A. *Prin procese imunologice*						
— prin autoanticorpi	— purpura trombocitopenică idiopatică (P.T.I.) — P. T. secundare: în leucemia limfatică cronică, lupus eritematos diseminat, sindrom Evans ş.a.	mult crescut	crescută	crescută	scurtată mult	test Coombs; teste pentru anticorpi antitrombocitari; retracţia cheagului în prezenţa medicamentului resp. ş.a.
— prin izoanticorpi	— prin sensibilizare la medicamente — posttransfuzional — prin incompatibilitate materno-fetală					
B. *Prin mecanisme neimunologice*						
— coagulare intravasculară diseminată (C.I.D.)	— complicaţii obstetricale, infecţii, HPN, leucemii, cancere, traumatisme, arsuri, vasculite ş.a.	mult crescut	crescută	normală	scurtată	coagulograma şi alte teste pt. dg. CID şi al bolilor cauzale
— procese microangiopatice	— purpura trombocitopenică trombotică, sindromul hemolitic uremic, hemangioame, lupus ş.a.					

Scanned with OKEN Scanner

în care sîngerările apar de regulă sub 50.000 Tr./mm^3, şi S.H. prin deficit calitativ (*trombocitopatii* ; v. tabelul V. 23), în care numărul de trombocite este în general normal.

Trombocitozele (peste 500 000/mm^3), care determină de regulă o tendinţă la tromboze, se pot însoţi de sindrom hemoragic dacă trombocitele sînt deficitare funcţional (situaţie întîlnită în bolile mieloproliferative cronice).

Sindroamele hemoragice prin deficit de factori ai coagulării (coagulopatiile) pot afecta oricare din cele trei faze ale coagulării (trombo-plastino-, trombino- sau fibrinoformarea). Din prima grupă face parte *hemofilia* (cea mai frecventă dintre coagulopatiile ereditare ; v. tabelul V. 24), boală cu transmitere recesivă legată de sex (apare numai la bărbaţi, transmisă prin mamă), datorită deficitului de factor VIII. În grupa a doua cele mai importante sînt aşa-zisele *„hipoprotrombinemii"* (de fapt, deficit de factori II, VII, (IX) şi X, sintetizaţi în ficat în prezenţa vitaminei K), întîlnite în boala hemoragică a nou-născutului, în obstrucţia căilor biliare, în tratamentul cu „antivitamine K" (trombostop) sau după administrare prelungită de antibiotice, în insuficienţa hepatică, malabsorbţie ş.a. *Hipofibrinogenemiile* se datoresc cel mai frecvent sindroamelor de fibrinoliză şi coagulare intravasculară diseminată sau insuficienţei hepatice grave.

Sindroame hemoragice prin exces de inhibitori (sau inhibitori patologici) *ai coagulării* pot apărea în cursul tratamentului cu heparină, apoi în ciroza hepatică, lupusul eritematos, poliarterita nodoasă, leucemii ş.a.

Spre deosebire de tulburările prin deficit de factori, în cazul inhibitorilor diluarea probei tinde să corecteze rezultatele testelor respective, iar adăugarea de plasmă normală nu aduce corecţie.

Sindroamele de coagulare intravasculară diseminată (C.I.D.) şi de fibrinoliză, de regulă interdependente, realizează prin mecanisme variate (v. fig. 5.21) tulburări complexe ale hemostazei.

Sindromul C.I.D. (întîlnit în diverse complicaţii obstetricale, infecţii, hemoliză intravasculară, leucemii acute, cancere, traumatisme, leziuni vasculare, hipoxie ş.a.) constă într-o activare intensă a mecanismului coagulării, cu tendinţă la tromboze, pe de o parte, şi sindrom hemoragic pe de alta, datorită consumului excesiv de trombocite şi factori ai coagulării (I, V, VIII, XIII) ; totodată este activat secundar sistemul fibrinolizei.

În sindromul de fibrinoliză (întîlnit ca atare în ciroza hepatică, neoplasme diseminate, operaţii chirurgicale mari ş.a.) excesul de plasmină lizează fibrinogenul şi alţi factori ai coagulării ; se pune în evidenţă prin determinarea fibrinogenului, timpul de liză a cheagului, prezenţa monomerilor de fibrină.

Explorarea hemostazei (v. tabelul V.25) cercetează diferitele ei faze şi mecanisme, avînd ca scop identificarea factorilor deficitari.

Explorarea fazelor vasculară şi trombocitară se efectuează de regulă împreună, deficitul trombocitar manifestîndu-se constant prin alterări funcţionale capilare.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelu l V.23

Caracteristicile de laborator ale trombocitopatiilor

Denumirea bolii şi natura deficitului	Teste de laborator uzuale					Teste speciale	
	Morfologia Tr.	Timp de sîngerare	Retracţia cheagului	Consum de protrombină	Activitatea F_3 Tr.	Retenţia Tr. pe perle de sticlă	Agregarea cu ADP
Trombastenia (boala Glanzmann) (= deficit de agregare şi retracţie)	normală; Tr. apar izolate	mult prelungit	deficitară	scăzut (variabil)	scăzută	scăzută	scăzută
Deficitul reacţiei de liberare a ADP	normală (sau Tr. mici)	prelungit (var.)	normală	scăzut (var.)	scăzută (var.)	scăzută	normală
Trombopatia (=deficit de factor 3 Tr.)	normală	prelungit (sau normal)	normală	scăzut (var.)	scăzută	variabilă	±
Sindromul Bernard-Soulier (disfuncţie insuficient cunoscută)	Tr. gigante caracteristice	prelungit	normală	scăzut	scăzută (var.)	—	normală

Numărul de Tr. este normal, cu excepţia sindromului Bernard-Soulier (cu Tr. scăzute uşor sau moderat).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.2$_4$

Caracteristicile coagulopatiilor ereditare

Natura deficitului	Caracteristici generale	Diagnostic de laborator									
		T.S.	T.C.	T.H.	T.T.P.	C.P.	T.G.T.	T.Q	T.T.	Corectează cu	Teste auxiliare
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Deficitul de factor VIII (hemofilia A)	Transmitere recesivă legată de sex; incidență 1:20 000 (80% din coagulopatii)										
	— În *forma severă* (act. F.VIII:0—2%): sîngerări mari din plăgi; hemartroze, hematoame (s. digestive, urinare ș.a.), adesea spontane.	N	A	A	A	A	A(P)	N	N	PN,PNA	
	— În *forma medie* (act .F. VIII: 2—5%): sîngerări din plăgi; mai rar spontane.	N	N	A	A	Var	A(P)	N	N	(idem)	
	— În *forma ușoară* (act. F. VIII: 5—25%): sîngerări exclusiv posttraumatice.	N	N	N	Var.	N	Var.	N	N	(idem)	Determinarea act. F. VIII prin corecția coagulării plasmei unui hemofilic cunoscut
Boala Willebrand	Deficit al unui factor care interferează cu agregarea Tr. și cu sinteza F. VIII; transmitere autosomală dominantă. Sîngerări cutaneo-mucoase ș.a.	A	Var.	Var.	Var.	Var.	Var. (P)	N	N	PN,PNA	Testul de retenție a Tr. pe perle; agregarea Tr. cu ristocetină.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.24 (continuare)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Deficitul de factor IX hemofilia B	Incidență mai redusă decît a hemofiliei A; în rest — caractere identice. — În *forma severă*	N	A	A	A	A	A(S)	N	N	PN,PV,SN	
Deficitul de factor XI	Transmitere autosomală dominantă; mai rar decît hemofilia B. Sîngerări mai ușoare ca în hemofilie	N	A	A	A	A	A (P+S)	N	N	cu toți reactivii	teste de activare prin contact (T.C. și TTP în tuburi siliconate ș.a.)
Deficitul de factor XII	Transmitere autosomală dominantă (?); rar. Fără sîngerări.	N	A	A	A	A	A (P+S)	N	N	cu toți reactivii	idem
Deficitul de factor VII	Transmiterea autosomală recesivă; rar. Gravitate variabilă	N	N	N	N	N	N	A	N	PN,SN,PV.	
Deficitul de factor X	Ca la F.VII	N	A	A	A	A	A(S)	A	N	idem	
Deficitul de factor V	Ca la F. VII	N	Var.	A	A	Var.	A(P)	A	N	PN,PNA	
Hipoprotrombinemia ereditară	Transmitere autosomală (?); rară; mai puțin gravă	N	Var.	A	A	—	N	A	N	PN,PV	
Afibrinogenemia ereditară	Transmitere autosomală dominantă (?); rară. Sîngerări traumatice (m. puțin grave decît în hemofilie), cicatrizare întîrziată	A	A	A	A	N	N	A	A	PN,PNA,PV	(teste pentru funcțiile Fbg.)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V. 24 (continuare)

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Disfibrinoge nemiile ereditare	Transmitere autosomală dominantă (peste 20 de variante, interesînd detaşarea fibrinopeptidelor, polimerizarea sau stabilizarea fibrinei); adesea asimptomatice.	N	N	N	Var.	N	N	A	A	idem	Teste speciale pt. fibrinogen (funcţionale şi structurale) (neuzuale).
Deficitul de factor XIII	Transmitere autosomală recesivă; rar. Simptoame ca la afibrinogenemie.	N	N	N	N	N	N	N	N	idem	Teste de solubilitate a cheagului (în uree); T.E.G. cu *am* redusă.

Explicaţia abrevierilor: T. S. — timp de sîngerare; T. C. — timp de coagulare; T.H. timp Howell; T.T.P. — timp de tromboplastină parţială; C.P. — consum de protrombină; T.G.T. — timp de generare a tromboplastinei; T.Q. — timp Quick; T.P. — timp de protrombină; N — normal; A — anormal; Var. — variabil; P — plasmă; PN — plasmă normală; PNA — plasmă normală adsorbită (cu $BaSO_4$); PV — plasmă veche; S — ser; SN — ser normal; SNA — ser normal adsorbit (cu $BaSO_4$); SV — ser vechi; Tr — trombocite; TEG — trombelastograma; *am* — amplitudinea maximă.

Scanned with OKEN Scanner

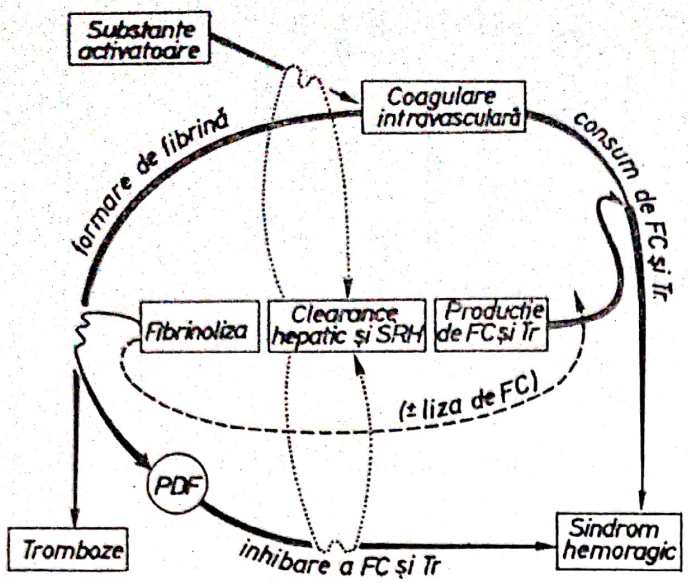


Fig. 5.21. Schemă (simplificată) a coagulării intravasculare diseminate (C.I.D.).

Sînt figurate declanşarea mecanismului coagulării prin substanţe activatoare (v. în text), a cărei consecinţă este, pe de o parte, formarea (şi depunerea) în cantităţi crescute a fibrinei, ducînd la ocluzii vasculare, iar pe de alta — consumul crescut de trombocite şi de factori ai coagulării, ducînd la deficit al hemostazei, (eventual) sindrom hemoragic. În centru sînt figurate cele trei mecanisme compensatoare ale C.I.D. : a. fibrinoliza (declanşată concomitent cu coagularea), din care rezultă produşi de degradare a fibrinei (PDF) (avînd, însă, prin acţiunea lor de inhibare a agregării (şi a altor funcţii) trombocitare, un efect de agravare a deficitului hemostazei) ; b. clearance-ul hepatic şi SRH al substanţelor activatoare şi al PDF din circulaţie ; c. producţia crescută de trombocite şi de factori ai coagulării, care caută să compenseze consumul crescut al acestora.

Timpul de sîngerare explorează faza vasculară şi trombocitară a hemostazei, deoarece sîngerarea dintr-o plagă mică depinde de formarea unui cheag trombocitar eficient. Obişnuit, se înţeapă lobulul urechii cu un ac Francke (la 3 mm adîncime) şi se tamponează la fiecare 30 secunde cu hîrtie de filtru pînă încetează sîngerarea ; valori normale : 2—4 minute. Alungirea T.S. se întîlneşte în trombocitopenii (sub 80 000/mm^3), în tulburări calitative trombocitare (v. tabelele V.22 şi V.23), precum şi în unele vasculopatii.

Testele de fragilitate capilară au aceeaşi semnificaţie, dar o valoare discriminativă mai redusă ; cel mai des utilizat este *„testul garoului"* (Rumpell-Leede), în care rezultatul se apreciază după numărul de peteşii apărute în condiţii de stază venoasă de o anumită durată. Se aplică timp de 10 minute tensiometrul la o presiune intermediară între T.A. maximă şi minimă ; în mod normal nu apar peteşii în următoarele 5 minute ; cînd rezistenţa capilară este scăzută, apar în acest interval peste 15 peteşii (rezultat slab pozitiv) sau peste 50 (intens pozitiv), de dimensiuni mai mari.

Proba ventuzei are la bază aplicarea unei decompresiuni pe o anumită suprafaţă, o perioadă anumită de timp ; decomprimarea poate fi efectuată cu o pîlnie de sticlă legată la un manometru cu mercur. Proba este pozitivă dacă apar peteşii cutanate (mai mult de 2—3 elemente pe cm^2) la decompresiuni sub 20—30 cm Hg la adult şi sub 30—40 cm Hg la copil.

Numărătoarea trombocitelor în hemocitometru a fost prezentată mai înainte ; rezultatele trebuie întotdeauna verificate (semicantitativ) pe frotiul de sînge.

Examenul morfologic al trombocitelor, efectuat pe frotiul sanguin colorat cu metoda May-Grünwald-Giemsa, poate oferi unele indicii utile : trombocitele tinere sînt mai mari şi cu granulometrul mai dens, iar anizocitoza cu macrotrombocitoză sînt semne de producţie trombocitară accelerată ; trombocite foarte mari, cu forme ciudate se întîlnesc în boli mieloproliferative (osteomielosclerozã, trombocitemia esenţială) sau după splenectomie. Absenţa agregatelor plachetare cu un număr redus de trombocite pe frotiu sugerează o trombocitopenie, pe cînd lipsa agrega-

Scanned with OKEN Scanner

Teste de explorare a hemostazei şi fibrinolizei

Fazele şi mecanismele explorate	Teste de laborator	Principiu	Valori normale
1	2	3	4
Mecanismul vasculotrombocitar	— *timpul de sîngerare* (*T.S.*)	T.S. al unei plăgi mici (standardizate)	2—4 min.
	— teste de fragilitate capilară (proba garoului, a ventuzei)	Nr. de peteşii după stază sau decompresiune (standardizate)	v. în text
	— *explorarea trombocitelor*		
	— cantitativ: *nr. Tr. în sînge*	numărare în hemocitometru	150—400000/mm³
	— morfologic: *ex. frotiului* de sînge	modificări de mărime, formă, structură, dispoziţie	—
	— funcţional		
	adezivitate: (retenţia Tr. pe perle de sticlă)	(dificile, neuzuale)	—
	agregabilitate: (agregare indusă cu ADP sau colagen)	(idem)	—
	disponibilitate de factor$_3$ Tr.: (timpul de generare a tromboplastinei; corecţia consumului de protrombină cu cefalină ş.a.)	(T.G.T. — v. în text)	(3—5 min.)
		(cefalina = substituent de F_3 Tr.)	—
	retractilitate: (testul *retracţiei cheagului*)	(v. mai jos)	(v. mai jos)
	acţiune asupra vaselor: T.S., fragilitate capilară)	(v. mai sus)	(v. mai sus)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.25 (continuare)

1	2	3	4
Coagularea:	— *timpul de coagulare* (Lee-White) (T.C.)	T. C. în eprubetă la 37°C	6—12 min.
Explorare globală	— *timpul Howell* (T.H.)	T. C. al plasmei după adaos de $CaCl_2$	60—120 sec.
	— testul toleranței la heparină (Soulier)	T.H. în prezența heparinei	10—12 min. (cu 1 U.H.)
	— *timpul de tromboplastină parțială* (*T.T.P.*)	T.H. cu adaos de cefalină	70—110 sec.
	— trombelastograma (T.E.G.)	v. în text	
Faza I: formarea tromboplastinei (este explorată numai calea intrinsecă: F.XII,XI,IX, VIII, (T_3))	— timpul consumului de protrombină (C.P.)	măsoară activitatea protrombinei reziduale din ser (v. în text)	peste 50 sec.
	— corecția C.P. cu plasmă adsorbită, ser vechi, cefalină	diferențiază între deficitul de F. VIII, IX, XI (T_3) (v. în text)	—
	— timpul de generare a tromboplastinei (Biggs și Douglas)	diferențiază între deficitul de F. VIII, IX, XI—XII T_3 (v. în text)	3—5 min.
	— T.C. și T.T.P. în tuburi siliconate	anihilează acțiunea „fazei de contact" (F.XII,XI).	
Faza II: formarea trombinei (este explorată calea extrinsecă + calea comună: F.VII,X,V,II „complexul protrombinic")	— *timpul Quick* (T.Q.) ("timpul de protrombină")	T.C. cu tromboplastină + Ca^{++} a plasmei (oxalatate)	13—15 sec.
	— determinări diferențiale		
	F. II (protrombina singură)	lipsa de corecție a T.Q. cu plasmă adsorbită + ser oxalatat	22—55 sec.
	F.V. (proaccelerina)	idem cu plasmă oxalatată veche	20—25 sec.
	F.VII+X (proconvertină-Stuart)	idem cu plasmă filtrată (filtru Seitz)	25—35 sec.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V.25 (continuare)

1	2	3	4
Faza III: formarea fibrinei	— *dozarea fibrinogenului*	metode biochimice	0,3—0,5 g %
	— timpul de trombină	T.C. a plasmei după adaos de trombină	20—30 sec.
	— (teste speciale pentru explorarea structurală şi funcţională a fibrinogenului)	(neuzuale)	—
Retracţia cheagului	— *testul de retracţie a cheagului*	măsurarea cantităţii de ser expulzat după 2 ore	30—50%
Fibrinoliza	— *timpul de liză a cheagului de sînge*	urmărirea lizei în eprubetă	peste 24 ore
	— *timpul de liză a cheagului euglobulinic*	v. în text	3 ore
	— *dozarea fibrinogenului*	(v. mai sus)	(v. mai sus)
	— T.E.G.	(v. în text)	(v. în text)

Scanned with OKEN Scanner

telor cu un număr normal de trombocite sugerează un deficit al agregării, ca în boala Glanzmann.

Examenul frotiului de măduvă osoasă permite o apreciere semicantitativă a numărului de megacariocite, precum şi a unor modificări morfologice ; astfel distrucţia crescută de trombocite (de ex. în purpura trombocitopenică idiopatica (PTI) se însoţeşte de număr mare de megacariocite în măduvă, cu predominanţa formelor bazofile, unele cu vacuole ; în anemiile megaloblastice se găsesc megacariocite mari, hiperlobulate ; număr mare de megacariocite cu anomalii morfologice importante se găsesc în trombocitemia esenţială şi în osteomielosclerozâ.

Retracţia cheagului se apreciază după cantitatea de ser expulzat, după calitatea cheagului şi după timpul de retracţie. În mod normal după 2 ore se formează un cheag consistent, iar serul expulzat reprezintă 30—50% din volumul probei. În trombocitopenii (sub 50 000/mm^3) şi în trombastenie retracţia este scăzută (uneori nulă) şi întîrziată, cheagul fiind friabil ; în fibrinogenopenii timpul de retracţie este normal, dar retracţia este insuficientă.

Testarea *adezivităţii* (retenţia trombocitelor pe perle de sticlă) şi a *agregării trombocitare* (spontană sau cu adaos de ADP) nu sînt de uz curent ; activitatea *factorului 3 trombocitar* se cercetează prin corecţia consumului de protrombină (v. mai departe) cu cefalină.

Explorarea coagulării se face prin teste care cercetează fie „coagularea globală", fie anumite „segmente" ale ei ; rezultatele variază după tehnica utilizată (fiind necesară indicarea valorilor normale) şi pot fi falsificate de o recoltare incorectă a sîngelui.

Timpul de coagulare a sîngelui total (Lee-White — în eprubetă de 10/100 mm) urmăreşte din minut în minut momentul în care sîngele a coagulat complet ; coagularea depinde de toţi factorii din calea intrinsecă şi comună ; sensibilitatea testului este redusă (nu înregistrează decît deficite de ordinul a 1% din activitatea normală). Valorile normale se situează între 6 şi 12 minute ; valori prelungite apar de regulă în hemofilii (90—120 min. şi mai mult — în formele grave, 20—30 min. — în cele medii), apoi în deficitele altor factori ai căii intrinseci (XI, XII) sau comune : genetice (v. tabelul V.24) sau apărute în variate condiţii patologice (v. clasificarea sindroamelor hemoragice) ; în afibrinogenemie sîngele rămîne necoagulabil.

Proba poate fi influenţată de o serie de factori ; defecte de recoltare a sîngelui, prezenţa de bule de aer în seringă, temperatura camerei, starea de curăţenie a eprubetei etc.

Timpul de coagulare a plasmei recalcificate (timpul Howell) (valori normale : 60″—120″) are aceeaşi semnificaţie, dar este ceva mai sensibil decît testul precedent ; sensibilitatea lui poate fi crescută dacă se efectuează cu adaos de heparină (0,3 ; 0,7 ; şi 1,0 U/ml).

Deşi destul de puţin sensibil, testul Howell permite diferenţierea tipurilor de hemofilie şi decelarea prezenţei de anticoagulanţi circulanţi (de regulă antitromboplastinici).

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de tromboplastină parțială este un test sensibil, care decelează deficite de factori ai coagulării cu activitate sub 20% din nivelul normal ; constă în determinarea timpului de coagulare a plasmei (recalcificate) cu adaos de cefalină (substituent al factorului T_3 și tromboplastină doar „parțială", incapabilă să activeze calea extrinsecă) ; valori normale : 50—90 sec.

Timpul consumului de protrombină dă informații asupra formării tromboplastinei pe calea intrinsecă și se bazează pe determinarea activității protrombinei rămase neutilizată în procesul coagulării (în mod normal — aproximativ 10%, în deficitul factorilor X, VIII, IX, XII sau T_3 — mai mult, din cauza formării insuficiente de tromboplastină) ; pentru determinare se pun în contact serul de cercetat cu tromboplastină calcică (pentru transformarea protrombinei reziduale în trombină) și cu plasmă normală adsorbită cu $BaSO_4$ (sursă de fibrinogen, lipsită de protrombină). Timpul de coagulare al amestecului (normal : 40″—90″) este cu atît mai scurt, cu cît cantitatea de protrombină reziduală (neconsumată) din ser este mai mare ; în hemofilii se înregistrează scăderi la 20″, 10″, chiar 5″. Testul, înregistrează deficite de factori la nivele de 2—3% din valorile normale.

Pentru diagnosticul diferențial între deficitele factorilor VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B) și XI se cercetează corecția acestui test cu plasmă adsorbită cu $BaSO_4$ (care conține factorii VIII și XI, fără factorul IX) și cu ser vechi (care conține factorii IX și XI, fără factorul VIII) ; în deficitul de factor T_3 valorile se corectează cu cefalină.

Timpul de generare a tromboplastinei (Biggs și Douglas), mai precis dar mai laborios decît precedentul, folosește un amestec de trei reactivi (proveniți de la un individ normal) : ser (care conține factorii XII, XI, IX și X), plasmă adsorbită cu $BaSO_4$ (care conține factorii XII, XI, VIII și V) și trombocite (sau un substituent), cuprinzînd toți factorii necesari pentru generarea tromboplastinei, lipsit însă de protrombină și fibrinogen ; se adaugă clorură de calciu, care inițiază formarea tromboplastinei, cantitatea acesteia fiind determinată prin măsurarea (din minut în minut) a timpului de coagulare a unor probe de plasmă normală (conținînd protrombină și fibrinogen), la care se adaugă amestecul de reactivi ; momentul în care se obține scurtarea maximă a timpului de coagulare (8—15″) indică timpul de generare a tromboplastinei (normal : 3—5 min.). În continuare se repetă testul înlocuind pe rînd cîte unul din reactivii amestecului cu materialul corespunzător obținut de la bolnav. Factorul deficitar se identifică după reactivul (sau reactivii) cu care apar timpii anormali (v. fig. 5.22) ; testul înregistrează scăderi sub 10% din activitatea normală.

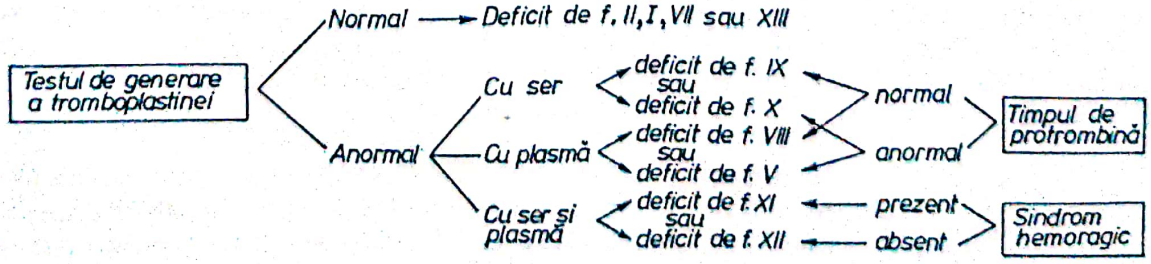


Fig. 5.22. Interpretarea textului de generare a tromboplastinei (după Wintrobe, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de protrombină (mai corect : timpul Quick) explorează tromboplastinoformarea exogenă (urmarea interacțiunii factorilor tromboplastinici tisulari cu F. VII, X, V și ionii de calciu), trombino- și fibrinoformarea. Proba constă în determinarea timpului de coagulare a plasmei oxalatate după adaos de trompoplastină tisulară + clorură de calciu.

Exprimarea rezultatelor poate fi făcută în secunde (valori normale 12—15″) sau, mai bine, în procente din activitatea protrombinică normală („indice de protrombină" ; valori normale : 85—100%), citite pe un grafic cu valorile T. Quick pentru diferite diluții (90%, 80%, ...10%) ale unei plasme normale.

Precizia testului este influențată de numeroși factori, dar mai ales de activitatea tromboplastinei utilizate, de aceea este necesar să se indice și rezultatele obținute cu o plasmă normală sau, mai corect, cu un amestec de plasme normale.

Timpul Quick este normal în vasculopatii, trombocitopatii, precum și în tulburări ale tromboplastinogenezei determinate de deficite ale factorilor plasmatici (calea intrinsecă).

Valorile sînt crescute în deficite ale factorilor complexului protrombinic (II, VII, X) sintetizați de către ficat în prezența vitaminei K, întîlnite în stări patologice care afectează aportul, absorbția intestinală sau utilizarea vitaminei K (v. clasificarea sindroamelor hemoragice), precum și în tulburări mai complexe ale hemostazei. Pentru a preciza dacă alungirea testului Quick într-un icter este datorită leziunilor parenchimului hepatic sau hipovitaminozei K secundară tulburărilor de resorbție intestinală, se practică testul Koller (v. Explorarea hepato-biliară). În tratamentul stărilor de hipercoagulabilitate cu anticoagulante din grupa cumarinei (trombostop) trebuie menținută o activitate protrombinică între 20%—30% (timpul Quick : 18″—24″).

Faza fibrinoformatoare se explorează prin *determinarea fibrinogenului* cu diferite metode (după transformarea prealabilă în fibrină) și prin măsurarea *timpului de trombină* (= timpul de formare a fibrinei după adaos de trombină la plasma de cercetat) ; acesta apare prelungit la scăderi ale fibrinogenului sub 100 mg% sau în prezența unor anticoagulanți cu acțiune antitrombinică.

Dintre testele de **explorare a fibrinolizei** cel mai simplu este urmărirea *timpului de liză a cheagului de sînge* (în eprubetă, la 37°C) ; în mod normal liza se produce mai tîrziu de 24 ore ; în fibrinoliza acută timpul de liză poate scădea sub o oră ; în fibrinoliza cronică poate apărea liză parțială (cheag fărîmițat).

Testul *lizei cheagului euglobulinic* (TLCE), mai sensibil, se bazează pe eliminarea din plasma cercetată a inhibitorilor fibrinolizei prin tratarea cu acid acetic), coagularea (prin recalcifiere) a „euglobulinei" rămase (conținînd fibrinogen, plasmină, plasminogen și activatori) și urmărirea timpului de liză (normal 3 ore ; în fibrinoliză este scurtat sub 2 ore, chiar sub 30 minute).

Pentru evidențierea *produșilor de degradare a fibrinei* (PDF) în ser se utilizează tehnici de „paracoagulare" a monomerilor de fibrină (cu etanol sau protamină) sau *corecția timpului de protrombină* prin adaos de plasmă normală (nu se corectează, dacă alungirea lui ține de prezența PDF).

Scanned with OKEN Scanner

Trombelastografia (TEG) (sau trombodinamografia) înregistrează modificările dinamice ale sîngelui în procesul coagulării, sub forma unei curbe, a cărei analiză permite unele concluzii asupra mecanismelor hemostazei.

Funcționarea aparatului se bazează pe mișcarea de răsucire în dublu sens a unei cuve, în care pătrunde un piston suspendat de un fir prevăzut cu o oglindă ; aceasta reflectă un spot luminos pe o hîrtie fotografică (de mică sensibilitate) în derulare lentă ; cît timp sîngele introdus în cuvă se află în stare lichidă, pistonul nu este antrenat în mișcările acesteia și pe hîrtia fotografică se înregistrează o linie dreaptă ; pe măsură ce apar filamentele de fibrină, pistonul urmărește tot mai mult mișcările cuvei, iar spotul descrie mișcări pendulare, ale căror puncte extreme înscriu cîte o linie, constituind trombelastograma (v. fig. 5.23) ; dimensiunile longitudinale măsoară duratele (2 mm = 1 minut), iar cele transversale reprezintă forța de elasticitate a cheagului.

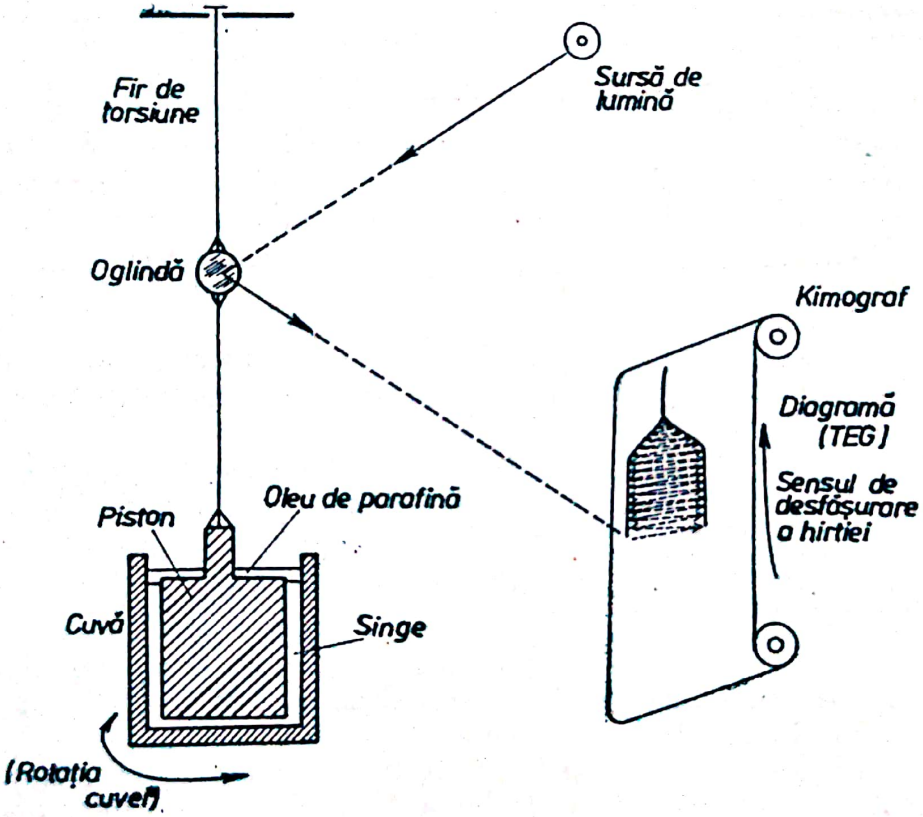


Fig. 5.23. Schema de funcționare a trombelastografului (explicații în text).

Constantele cele mai importante ale TEG sînt : *timpul de reacție (r)* (din momentul recoltării pînă cînd cele două ramuri ating distanța de 2 mm), reprezentînd formarea tromboplastinei (normal : 7—12 min.) ; *viteza de coagulare (k)* (de la sfîrșitul lui *r* pînă la distanța de 20 mm între ramuri), reprezentînd transformarea fibrinogenului în fibrină (normal : 3—6 min.) ; *amplitudinea maximă (am)* (distanța maximă între cele două ramuri), reprezentînd rezistența și elasticitatea cheagului (normal : 40—60 mm) ; retracția cheagului se apreciază prin scăderea amplitudinii la 30 și la 60 min (v. fig. 5.24).

Scanned with OKEN Scanner

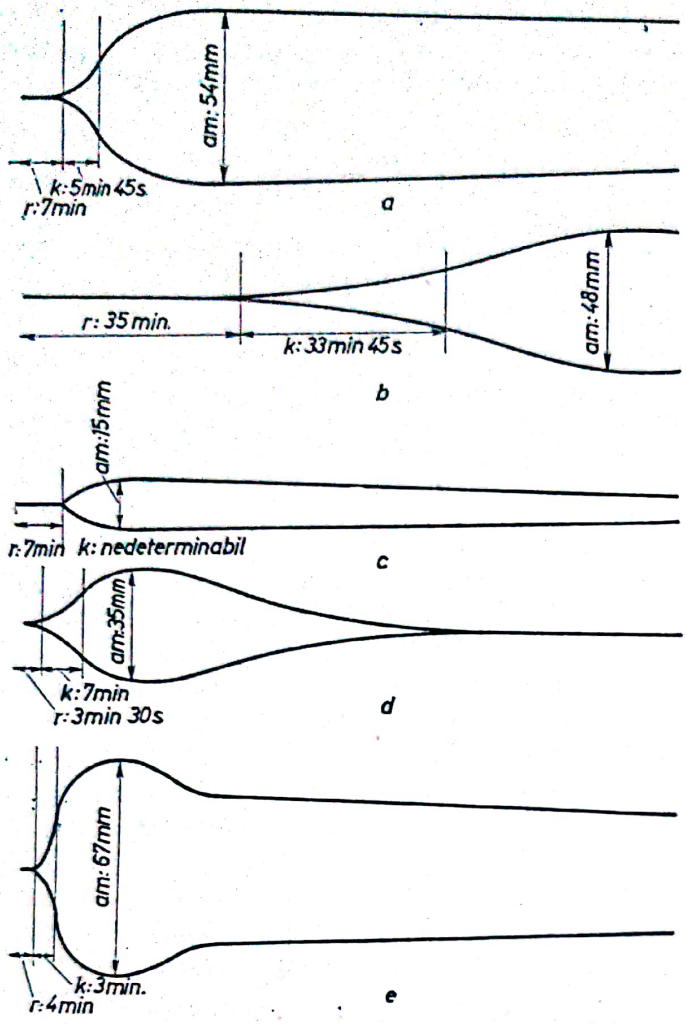


Fig. 5.24. Exemple de trombelastograme (normală și patologice).

a. normală ; b. hemofilie severă ; c. trombocitopenie severă ; d. fibrinoliză ; e. stare de hipercoagulabilitate (explicații în text).

În stările de hipocoagulabilitate se alungește *r* și *k*, *am* fiind normală ; invers, în fibrinogenopenii *am* este scăzută, iar *r* și *k* — normale ; în caz de fibrinoliză se constată în plus o reapropiere a celor două ramuri, care se contopesc din nou ; în trombocitopenii se constată scăderea *am* și lipsă de retracție (eventual și alungirea *r)* ; în hipercoagulabilitate există o scurtare a constantelor longitudinale și o creștere a celor transversale (v. fig. 5.24).

Trombelastograma trebuie utilizată doar ca o metodă de orientare, care nu se poate substitui altor metode mai sensibile și mai specifice.

SCHEME DE INVESTIGAȚIE A SINDROAMELOR HEMORAGICE

Investigarea sindroamelor hemoragice se bazează pe utilizarea mijloacelor de diagnostic clinice și de laborator în modul cel mai adecvat în diagnosticul etiopatogenetic al unei sîngerări manifeste, în decelarea tulburărilor latente de hemostază din diferite boli sau preoperator.

O primă deosebire importantă trebuie făcută între sîngerările de cauză locală și cele datorite unei hemostaze deficitare ; nu trebuie pierdută însă din vedere posibilitatea asocierii celor două situații (de ex., sîngerare prin ulcer duodenal la un hemofilic).

O sîngerare — externă sau internă — *de cauză locală* (din plăgi sau rupturi de organe, ulcerații, tumori, congestii inflamatorii sau hormonale, anomalii vasculare etc.) se pune în evidență prin examenul clinic și investigațiile paraclinice specifice diferitelor aparate și organe.

În *sîngerările de cauză generală* (prin tulburări ale hemostazei) trebuie precizată natura defectului de hemostază, precum și cauza lui.

O *anamneză* cu sîngerări prelungite și hemartroze, observate încă din copilărie cu ocazia unor plăgi sau traumatisme ușoare, sugerează, mai ales dacă există și alte cazuri în familie, o coagulopatie ereditară, în

Scanned with OKEN Scanner

primul rînd hemofilia. Alte elemente care pot atrage atenţia asupra unui sindrom hemoragic sînt echimozele după traume minime, sîngerările nazale repetate şi — la femei — menstrele foarte abundente.

Examenul clinic, completat cu teste paraclinice corespunzătoare, poate stabili existenţa unor stări patologice care se însoţesc de tulburări ale hemostazei (de ex. ciroză hepatică, cancer etc.), iar pe de altă parte poate oferi o orientare asupra naturii acestor tulburări : în deficitele interesînd faza vasculară (de regulă trombocitopenii) apar mai ales sîngerări superficiale (peteşii, echimoze, epistaxis), în timp ce în cele care afectează coagularea (cel mai frecvent — hemofilii) se constată în special hemoragii profunde (hemartroze, hematoame musculare sau subcutanate), echimoze deosebit de întinse putîndu-se întîlni în sindroamele fibrinolitice.

Elementul de bază în diagnosticul sindroamelor hemoragice este însă *explorarea de laborator a hemostazei ;* aceasta se face prin „teste de triaj", capabile să deceleze existenţa unei tulburări în mecanismul hemostazei, completate, în funcţie de rezultate, cu teste mai specifice, care să localizeze precis nivelul deficitului.

Ca teste de triaj se utilizează pentru *faza vasculo-trombocitară* a hemostazei numărarea trombocitelor şi timpul de sîngerare, iar în mod auxiliar — retracţia cheagului, testul garoului, examenul morfologic al trombocitelor pe frotiul de sînge (teste speciale pentru funcţiile trombocitare sînt rareori necesare).

Pentru *investigarea coagulării* se utilizează timpul de tromboplastină parţială (TTP) (pentru calea intrinsecă şi calea comună) şi timpul de protrombină (TP) (pentru calea extrinsecă şi calea comună), combinarea lor permiţînd localizarea deficitului în unul din cele trei sectoare :

a) Dacă TTP este anormal şi TP normal, deficitul se situează în calea intrinsecă (factorii XII, XI, IX sau VIII), distincţia între factorii respectivi făcîndu-se pe baza timpului de generare a tromboplastinei (mai ales între factorii VIII şi IX) ; corecţia consumului de protrombină diferenţiază între deficitul de factor VIII, IX sau XI ; TTP şi timpul de coagulare în tuburi siliconate au valori apropiate cu ale martorului normal în deficitul de factor XII sau XI, iar lipsa sîngerărilor este caracteristică pentru deficitul de factor XII.

b) Dacă TP este anormal şi TTP normal, deficitul se situează în calea extrinsecă (deficit de factor VII).

c) Cînd ambele teste (TTP şi TP) sînt anormale, ele arată fie un deficit în calea comună (factorul X, V, II sau I), fie (mult mai frecvent) defecte multiple în cadrul unor tulburări complexe ale coagulării (deficit de vitamină K, coagulare intravasculară diseminată, inhibitori patologici ai coagulării etc.). Se cercetează întîi nivelul fibrinogenului şi reacţia dintre trombină şi fibrinogen (timpul de trombină), completate la nevoie cu alte investigaţii speciale, după care deficitele (izolate) de factori X, V şi II pot fi diferenţiate prin teste de corecţie. În practică are importanţă deosebită sesizarea semnelor de C.I.D. sau fibrinoliză şi fundamentarea corectă a diagnosticului acestora prin teste de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VI

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI DIGESTIV

Explorarea funcțională a aparatului digestiv cuprinde o gamă largă de tehnici și metode — unele dintre ele foarte vechi și utile — corespunzător activităților multiple cu care „aparatul de import al materiei" își realizează obiectivele sale biologice. Achizițiile moderne în domeniul fiziopatologiei aparatului digestiv — rezultat al investigațiilor efectuate pe om sau al experimentelor pe animale — au constituit un impuls în perfecționarea și introducerea de noi tehnici exploratorii cu ajutorul cărora se pot depista o serie de suferințe, altădată greu decelabile, încă din stadiul lor funcțional și potențial reversibil. Astfel abdomenul a rămas numai parțial „cutia cu surprize" a organismului.

Cu toate acestea explorările funcționale digestive sînt în general mai puțin codificate și cuantificate în comparație cu acelea ale altor organe ; ele nu reușesc să cuprindă în totalitate multiplele interrelații și dependențe (digestie, absorbție, metabolisme intermediare etc.) petrecute la aceste nivele și deseori evidențiază doar laturi ale unor complexe funcționale.

De aceea mai mult decît în alte sectoare, aparatul digestiv se cere explorat cu mare minuțiozitate, rezultatele urmînd a fi analizate cu prudență, circumspecție și în cadrul contextului clinic. De asemenea se va ține seama de faptul că un rezultat explorator normal nu exclude obligatoriu procese patologice însemnate (ex. aciditate gastrică normală într-un cancer gastric, teste de disproteinemie negative într-o hepatită, probe de digestie normale într-o insuficiență pancreatică cronică etc.) ceea ce justifică necesitatea urmăririi parametrilor explorați în dinamica lor. Pe de altă parte insistăm asupra practicării numai a acelor teste care sînt utile diagnosticului și evaluării capacității funcționale a aparatului digestiv, limitînd explorările „spectaculare" la situațiile strict necesare.

În practica medicală curentă explorarea aparatului digestiv se adresează tubului digestiv — esofag, stomac, intestin — și organelor anexe, schemă pe care o vom respecta și noi.

Scanned with OKEN Scanner

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A ESOFAGULUI

Esofagul, segment al tubului digestiv care face legătura între regiunea orofaringeană și stomac, este un organ cavitar de formă tubulară, lung de circa 25 cm și cu un diametru de 2—3 cm ; se termină în stomac prin cardia ; în partea terminală prezintă o ampulă și sfincterul fiziologic esofagogastric. Mucoasa esofagiană dispune de baro-, chemo- și termoreceptori, iar glandele sale secretă mucus în porțiunea superioară, pepsină și mucus în zona cardiei.

Funcția principală a esofagului este deglutiția și propulsia bolului alimentar sau altor substanțe ingerate, spre stomac.

Tulburarea contracției sfincterului esogastric influențează motilitatea stomacului, insuficiența de închidere produce refluxul gastroesofagian, iar insuficiența de relaxare (deschiderea) jenă în propulsie. Modificările patologice ale acestui component digestiv se pot însoți de tulburări ale deglutiției, propulsie dificilă (disfagie), durere și regurgitare.

Explorarea funcțională a esofagului constă în examenul radiologic, manometric, endoscopic.

1. **Examenul radiologic** constituie examenul funcțional obligatoriu în explorarea esofagului, ușor de efectuat, comod pentru bolnav, sub forma de radioscopie sau radiografie.

Acesta poate pune în evidență deviații și compresiuni extrinseci (imagini de „amprentare", deformări date de leziuni vertebrale, tiroidiene, mediastinale, hepatice sau diafragmatice), tulburări de motilitate datorită unor leziuni nervoase sau neoplazice, diverticuli esofagieni, varice esofagiene, aspecte de inflamație (esofagită), corpi străini. Date importante se obțin în ulcerul esofagian și mai ales în tumorile esofagului, în deosebi, în cele maligne.

2. **Manometria** constă în înregistrarea presiunii esofagiene intraluminale. Se utilizează dispozitive prevăzute cu tuburi de cauciuc sau polietilen pline cu apă (deschise lateral sau distal), sau balon cu tub deschis la capătul opus. Aparatul se introduce, pe nas sau pe gură, în stomac. Se ia presiunea în fornixul gastric ca referință (5—7 cm apă), apoi tuburile se retrag ușor și se măsoară presiunea de repaus la nivelul sfincterului esogastric (normal : 20—30 cm apă) și presiunea la deglutiție. Operația se repetă la diferite nivele : porțiunea medie, sfincter esofagian superior. Modificările presiunii intraesofagiene pot fi convertite pe un înregistrator obținîndu-se o mecanogramă esofagiană. Presiunea de repaos este de 2—20 cm apă, iar cea de deglutiție de 40—80 cm apă ; în spasmul esofagian presiunea de repaos crește pînă la 200—400 cm. apă ; în hernia hiatală presiunea este pozitivă în stomac și sacul herniar și negativă în hiatus.

Electromanometria pune în evidență activitatea electrică la nivelul corpului esofagului și sfincterelor esofagiene. În zona sfincteriană activitatea electrică se instalează după cea mecanică, pe cînd în porțiunea medie esofagiană activitatea electrică precede pe cea mecanică ; metoda este destul de limitată.

3. **Testele farmacodinamice** se folosesc în special pentru explorarea motilității esofagiene în timpul examenului radiologic.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Testul cu Mecolyl*, bazat pe hipersensibilitatea organului denervat la acetilcolină, constă în injectarea i.m. a 5—10 mg Mecolyl în timpul examenului radiologic sau manometric ; se produce o contracție puternică a esofagului, cu dureri și uneori regurgitare ; presiunea crește în corpul esofagian pînă la 80 cm apă ; testul este pozitiv în achalazie și spasmul difuz esofagian ; în locul Mecolylului se poate folosi Carbocolul sau Vasoperilul.

b) *Testul la apă*. Administrînd puțină apă (15—20 ml) după terminarea ingestiei de bariu, în caz de reflux gastroesofagian substanța baritată refluează în esofag, pe o porțiune apreciabilă.

c) *Testul cu nitrit de amil* (substanță miorelaxantă) diferențiază stenozele esofagiene organice de cele funcționale ; inhalarea substanței se face pe o compresă îmbibată în nitrit de amil.

4. **Esofagoscopia** este o explorare directă care vizualizează lumenul esofagian, înfățișînd ochiului sau aparatului de fotografiat aspectul mucoasei esofagiene pe tot traiectul său. În acest scop se folosește esofagoscopul cu tub rigid sau fibroesofagoscopul flexibil.

La bolnavii purtători de guși gigante, tuberculoză pulmonară avansată, deviații mari esofagiene, insuficiență cardiacă, ectazia aortei, utilizarea esofagoscopului rigid este total contraindicată.

Fibroesofagoscopul flexibil cu lumină rece constituie un progres important în explorarea endoscopică esofagiană permițînd o introducere ușoară, fotografii color cu imagini clare, aspirația secreției și biopsie țintită.

Esofagoscopia se practică numai după efectuarea examenului radiologic, deoarece acesta poate pune în evidență aspecte patologice care să o contraindice sau să avertizeze asupra susceptibilității la unele complicații (hemoragie, căi false, rupturi etc.), dealtfel destul de rare.

În practica explorării funcționale a esofagului este necesar un serviciu bine utilat, cu un personal specializat, experimentat în explorările endoscopice.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A STOMACULUI

Explorarea funcțională a stomacului are în vedere rolul acestui organ cavitar în procesele de digestie și ca rezervor de alimente.

În practică funcția motorie este evaluată, cel mai frecvent prin examene radiologice și foarte rar prin gastrografie ; examenul explorator de bază rămîne cel al secreției gastrice.

Secreția gastrică este un amestec al produșilor activității glandelor fundice și pilorice situate în mucoasa gastrică.

Glandele fundice (aproximativ 35 000 000) sînt formate din patru tipuri celulare : principale (zimogene), parietale (oxintice), mucipare și argentafine ; ele secretă acid clorhidric, mucus, factorul intrinsec, electroliți, proteaze, serotonină și conțin histamină.

Glandele pilorice, cu o structură mai simplă, secretă mucus, bicarbonat, mucoproteine și gastrină.

Scanned with OKEN Scanner

Masa celulelor parietale (MCP) și a celor zimogene (MCZ) variază în condiții patologice față de valorile fiziologice și poate fi evaluată indirect prin determinarea debitului de acid clorhidric.

Volumul secreției gastrice este de 1200—2000 ml/24 ore, cu o compoziție specifică (tabel nr. VI.1) și un *p*H de 0,9—1,5 determinat în principal de prezența acidului clorhidric variind după fazele digestiei (tabel VI.2).

Tabelul VI.1

Compoziția sucului gastric

Volum cc/24h	*p*H	Electroliți (mEq/l)				Proteine
		K^+	Na^+	Cl^-	HCO^-_3	
1200—2000	0,9—1,5	20—110	5—30	150—200	0	Variabil

Tabelul VI.2

Volumul secreției gastrice în diferite faze (bărbat)

Perioada (faza)	Cantitatea
Interdigestivă	30—60 ml/h
Cefalică	50—150 ml/20 min.
Gastrică	225—350 ml/5h
Intestinală	200—300 ml/5 h

Mecanismul secreției (subiect încă discutat) este urmarea unor procese petrecute în celula parietală care realizează un transport activ separat de H^+ și Cl^- prin membrana sa, cu un consum considerabil de energie, la capătul unei serii de reacții ce implică formarea în paralel de HCO^-_3 sub acțiunea anhidrazei carbonice (fig. 6.1, 6.2).

Transportul de H^+ și Cl^- se efectuează contra unui gradient osmotic prin intervenția pompei active a acestor ioni, stimulată de AMP ciclic ; energia necesară este furnizată de ATP și de glicoliza anaerobă. Mecanismul secretor al acidului clorhidric implică intervenția a trei faze concomitente (cefalică, gastrică, intestinală) care acționează interdependent pe elementele celulare ale mucoasei.

Principalele modificări patologice ale secreției gastrice pot prezenta următoarele forme :

1) Hipersecreția și hiperclorhidria se caracterizează prin creșterea volumului secreției și acidității gastrice și se întîlnește cu frecvență maximă în ulcerul gastroduodenal și în adenomul pancreatic hipersecretant (sindromul Zollinger-Ellison), ca rezultat al hipertoniei vagale și al hipersecreției de gastrină ; uneori hipersecreția nu este însoțită de hiperaciditate (unele forme de ulcer, dilatația gastrică acută).

2) Hiposecreția și hipoaciditatea sînt tulburări secretorii ce dovedesc modificări atrofice sau degenerative ale mucoasei gastrice, în special ale glandelor fundice. Sindromul apare frecvent în gastritele cronice, cancerul gastric (mai ales forma infiltrativă), gastropatii secundare unor avitaminoze, anemii, în caz de stomac operat, afecțiuni hepato-biliare. etc.

Scanned with OKEN Scanner

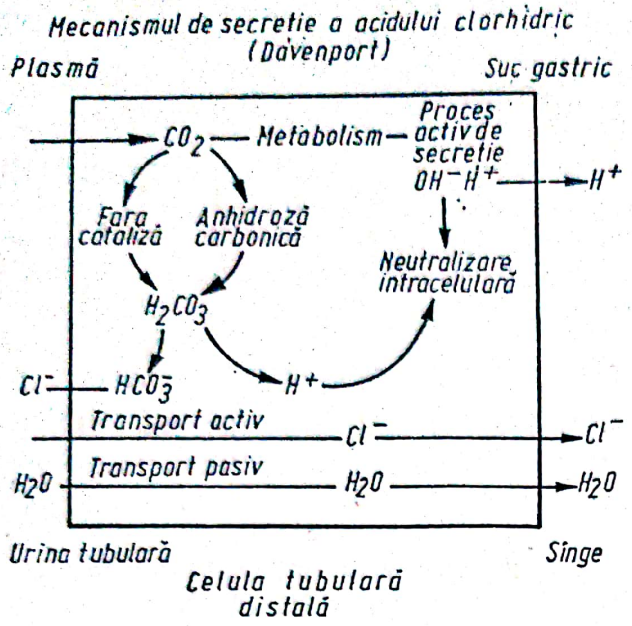


Fig. 6.1. Mecanismul secreţiei acidului clorhidric.

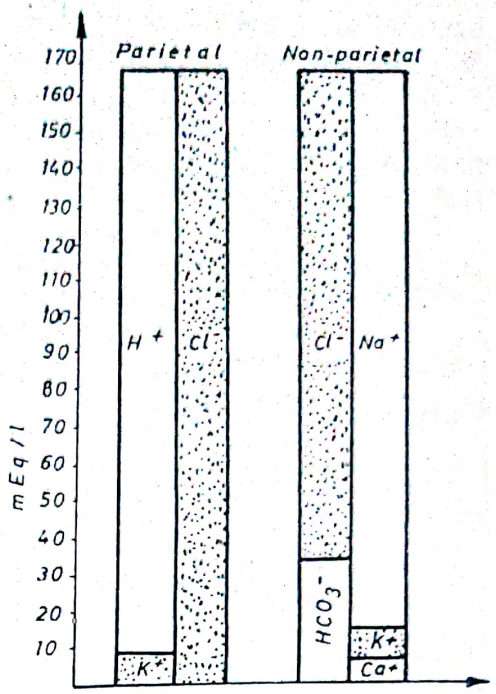


Fig. 6.2. Valorile concentraţiei principalilor ioni cu secreţiile parietale şi nonparietale gastrice.

3) Anaciditatea (anaclorhidria, achilia) este caracterizată prin absenţa totală a HCl din sucul gastric ; se descriu două forme :

— aclorhidria falsă — prin hipersecreţie „neparietală" ce neutralizează acidul produs ;

— aclorhidria adevărată, rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină, insulină etc., care se întîlneşte în distrugerile întinse ale masei celulare parietale ca în cazul anemiei pernicioase, gastritelor atrofice, cancerelor gastrice întinse ; uneori este implicat un mecanism autoimun ca în anemia Biermer sau în tiroiditele de tip Hashimoto.

Explorarea secreţiei gastrice permite evaluarea capacităţii funcţionale a stomacului, diagnosticul unor ulcere gastro-duodenale, diagnosticul unei anemii pernicioase, evaluarea tulburărilor după vagotomie sau gastrectomie, diagnosticul sindromului Zollinger — Ellisson, a unor sindroame de malabsorbţie, a diareei cronice etc.

În prezent secreţia gastrică a acidului clorhidric se explorează prin utilizarea unor stimulatori farmacologici care modifică activitatea tuturor celulelor parietale şi furnizează rezultate reproductibile ; (se renunţă la o serie de probe intrate în rutină — prînzul Ewald-Boas, proba cu alcool, proba cu cofeină etc. — ca fiind necorespunzătoare).

Dintre acestea mai utilizate sînt histamina, histalogul şi gastrina, care stimulează masa de celule parietale, precum şi insulina, care stimulează vagul prin hipoglicemia indusă. Secreţia gastrică de acid clorhidric este apoi apreciată prin determinarea ionilor de hidrogen liberi, utilizînd metodele titrimetrice (cu soluţie 0,1 M de hidroxid de sodiu) sau electrometrice (înregistrarea *p*H-ului) ; în practică se utilizează cel mai frecvent prima metodă.

Scanned with OKEN Scanner

Recoltarea probelor de suc gastric se face dimineața pe nemîncate (după un post de 12 ore), fără ca bolnavul să fi primit medicamente ce modifică secrețiile digestive.

Se introduce pe cale orală o sondă Einhorn suplă, radioopacă, a cărei poziție e bine să fie controlată radioscopic.

Sucul gastric este colectat prin aspirație manuală cu o seringă atașată la capătul extern al sondei sau prin aparate de sucțiune pneumatică.

Colectarea se face din 15 în 15 min., timp de 1—2 ore, notînd distinct fiecare probă.

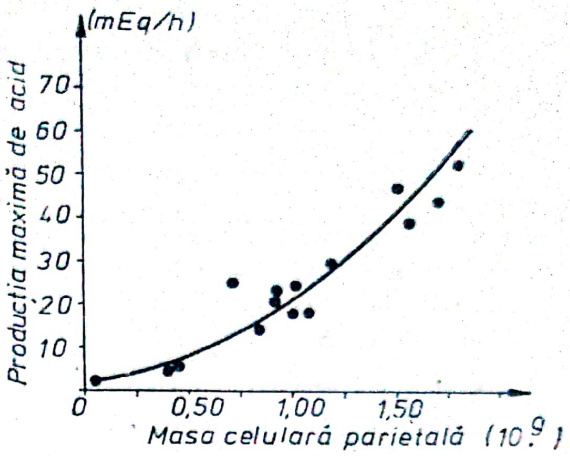


Fig. 6.3. Reacția între producția maximă de acid și masa celulelor parietale.

Testul cu histamină pune în evidență activitatea masei celulelor parietale din zona fundică, dar nu reflectă în mod obligatoriu capacitatea maximală a stomacului (fig. 6.3).

După intubarea cu sonda Einhorn se colectează secreția de repaos timp de o oră în 4 probe, la 15 minute interval; bolnavul poate fi culcat în decubit dorsal sau lateral stîng, în funcție de cea mai bună poziție de colectare; este preferabil ca aspirațiile să fie continue (sau la 1—2 minute), iar saliva să fie eliminată. După colectarea secreției de repaos se administrează histamină 0,04 mg/kg corp, prelevînd în continuare sucul gastric timp de o oră, în eșantioane distanțate la cîte 15 minute.

Pentru prevenirea unor tulburări determinate de histamină (accidente cerebrale vasculare, pulmonare) se va injecta, cu 30 min. înainte de administrarea acesteia, un antihistaminic (romergan 50 mg i.m.), care nu influențează efectul stimulant asupra celulelor parietale gastrice. Testul cu histamină (la aceste doze mari) este contraindicat la bolnavii cardiaci, hipertensivi, alergici, astmatici, cașectici etc.

În probele colectate se va urmări: secreția bazală (suc gastric/ml cu o oră înainte de injectarea histaminică), concentrația de acid în secreția bazală (mEq/l), debitul acid bazal (DAB) în probele obținute pe timp de o oră (DOB), secreția orară posthistaminică (ml), debitul acid posthistaminic pe o oră (DAM sau DOH), precum și eventual vîrful acid maxim (concentrația maximă posthistaminică — cea mai înaltă valoare de HCl obținută de obicei în proba a 2-a, calculată uneori și prin multiplicarea cu 3 a sumei debitelor acide din 2 eșantioane consecutive care au cea mai mare aciditate).

La persoanele adulte sănătoase, rezultatele sînt cele arătate în tabelul VI.3. Proba cu histamină dă rezultate diferite în funcție de metodele de calcul și de tehnicile utilizate.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VI.3

Parametrii normali ai secreției și acidității gastrice

Parametrul	Valoarea
Volumul secretor bazal	60—80 ml/ oră
Volumul secretor stimulat (test maximal Kay)	180—250 ml/oră (200 ml în medie)
Debit acid bazal (DAB, DOB)	0,5—6 mEq/oră (2 mEq/oră în medie)
Debit acid maximal (DAM, DOH) (Test maximal Kay)	20 mEq/oră — bărbat 15 mEq/oră — femei (în medie)
Secreția acidă nocturnă	10—18 mEq/12 ore

Astfel, Gheorghiescu recomandă testul cu histamină după următoarea schemă : O primă explorare orientativă cu o doză subminimală de histamină (0,5 mg) precedată de administrarea unui antihistaminic, cu care se obțin următoarele valori (tabel nr. VI.4).

Tabelul VI.4

Valori ale probei simple la histamină

Secreția bazală	60—80 ml
Concentrația HCl în secreția bazală	20—30 mEq‰
Debitul orar de HCl în secreția bazală (DAB)	1,5—2,5 mEq
Secreția posthistaminică	130—150 ml
Concentrația maximă de HCl după histamină proba a II-a	40—60 mEq‰
Debitul orar posthistaminic (DAM)	6—18 EmEq.

În cazul unei hiperacidități bazale și posthistaminice sugestive pentru ulcer nu mai este necesară stimularea maximă cu histamină, care urmează să se practice doar în anaclorhidrii, în ziua următoare.

Deoarece histamina are o serie de efecte secundare, s-au introdus analogi histaminici care nu prezintă inconvenientele acesteia (nu necesită administrarea de antihistaminice, au o capacitate sporită de stimulare a celulelor parietale). Un astfel de analog este Histalogul (se administrează s.c. în cantitate de 1,7—2,6 mg/kg corp), care dă valori relativ apropiate cu cele obținute prin testul cu histamină (fig. 6.4).

Valorile secreției acide sînt variabile în funcție de mai mulți parametri, dar cu deosebire de sex (mai reduse la femei) și vîrstă (mai mari la adultul tînăr, diminuînd apoi cu 2 mEq/oră pentru fiecare 10 ani) și cu perioada digestivă.

Testul cu histamină furnizează elemente de evaluare funcțională a secreției gastrice, cu utilitate diagnostică și prognostică în diferite circumstanțe patologice (tabel nr. VI.5).

Scanned with OKEN Scanner

De un real folos în explorarea funcțională gastrică s-a dovedit a fi evaluarea secreției nocturne de acid clorhidric. Bolnavului i se colectează sucul gastric în timpul nopții (din oră în oră) determinîndu-se (sau evidențiindu-se) cantitatea de acid clorhidric în fiecare probă. La persoanele sănătoase se constată o pauză secretorie de acid între orele 22—3 sau o cantitate foarte redusă în această perioadă.

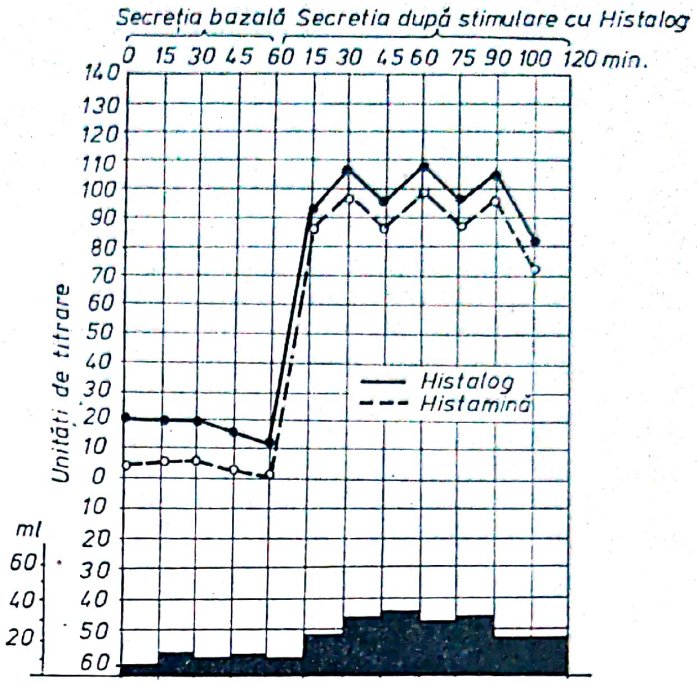


Fig. 6.4. Aspectul curbei secretorii gastrice după stimularea cu histamină și histalog.

— Ulcerul duodenal este caracterizat printr-o hipersecreție și hiperclorhidrie : debitul acid bazal depășește 5 mEq/oră la aproximativ 30% din bolnavi, debitul aciditătii maximale este deosebit de ridicat (35—40 mEq) la peste 50% din bolnavi, ca urmare a masei celulare parietale crescute ; de regulă DAM este mult mai mare în ulcerele complicate cu hemoragie, stenoză pilorică sau perforație. În același timp are loc creșterea concentrației maxime de HCl pînă la valori de 80—100 mEq‰ și chiar mai mult (în special în proba de la 30 minute), o secreție nocturnă înaltă și continuă, fără pauza fiziologică (stare dissecretorie), cu un raport de 0,2—0,6 între debitul aciditătii bazale și cel al aciditătii maximale, expresie a predominanței aciditătii bazale.

Tabelul VI.5

Secreția și aciditatea gastrică în boala ulceroasă

Parametrul	Ulcer gastric	Ulcer duodenal	Sindrom Zollinger-Ellison
Volum secretor bazal	aproximativ 60 ml/oră	aproximativ 80 ml/oră	200—500 ml/oră
Volum secretor stimulat (test maximal Kay)	240 ml/oră (în medie)	330 ml/oră (în medie)	300—600 ml/oră
Debit acid bazal (DAB,DOB)	1—4 mEq/oră	8 ml/oră (în medie)	20—60 mEq/oră
Debit acid maximal (DAM,DOH)	10—20 mEq/oră	30—40 mEq/oră	40—80 mEq/oră
Secreția acidă nocturnă	în medie 8 mEq/12 ore	în medie 60 mEq/12 ore	pînă la 100 mEq/12 ore

Scanned with OKEN Scanner

Pentru diagnosticul ulcerului duodenal proba cu histamină s-a dovedit deosebit de utilă, în special în formele neevidențiabile radiologic sau cu complicații.

— Ulcerul gastric se caracterizează prin modificări variabile și necaracteristice ale secreției gastrice. Debitul acid bazal poate fi normal sau frecvent scăzut, debitul acid maximal fiind uneori nemodificat, cu valori reduse sau moderat crescute ; ceilalți parametri prezintă de asemenea modificări inconstante și variabile, ceea ce face ca proba, în aceste forme de ulcer să aibă valori limitate.

— Cancerul gastric se comportă diferit din punct de vedere exploator ; dacă cel mai frecvent are loc o reducere a aciditații bazale (sub 1 mEq), a celei maximale (sub 10 mEq) și a raportului dintre ele (sub 0,2), se pot întîlni forme cu anaciditate absolută, cu valori normale sau chiar crescute (5%) la peste 20 mEq HCl/oră.

— Sindromul Zollinger-Ellisson este caracterizat printr-o hipersecreție și hiperaciditate, generate de secreția permanentă a gastrinei provenite din adenomul pancreatic.

Volumul secreției gastrice bazale este deosebit de mare (300—500 ml/oră), cu un debit acid bazal impresionant (pînă la 60 mEq HCl/oră), dar cu un debit acid maximal disproporționat (creșterea acestuia nu depășește 40% după stimularea cu histamină), ceea ce face ca raportul celor două debite să fie superior cifrei de 0,6 ; are loc de asemenea creșterea secreției gastrice nocturne (2—4 litri) și a debitului acid.

— Gastritele dau rezultate variabile în funcție de profunzimea și vechimea leziunii. În formele superficiale se întîlnesc valori moderat crescute, atît ale secreției bazale cît și ale celei posthistaminice ; gastritele mai vechi pot prezenta valori normale sau ușor scăzute. Formele atrofice au valori scăzute, cu un răspuns redus la stimularea histaminică, sau nul (histamino-refractar) în atrofia gastrică. Testul la histamină se dovedește deosebit de util în diagnosticul unui ulcer duodenal, al sindromului Zollinger-Ellisson și în aclorhidria histamino-refractară. Desigur, și alte entități medico-chirurgicale gastroduodenale pot beneficia de această explorare (cancere gastrice, ulcere gastrice, ulcere peptice postoperatorii, tulburări funcționale etc.), dar într-o măsură mai redusă. Este de menționat posibilitatea unor comportări diferite ale secreției gastrice explorate prin acest test : ulcer duodenal cu hipoclorhidrie, cancer gastric cu hiperclorhidrie etc.

Testul cu pentagastrină utilizează un hormon de tip gastric, pentapeptid activ — Peptavlon, stimulator electiv al tuturor celulelor parietale, care se administrează s.c. sau i.v. (6 mg substanță activă/kg corp) fără a fi necesară o medicație antihistaminică. Substanța este lipsită de nocivitate și furnizează rezultate cu un grad mare de reproductibilitate ; prețul de cost ridicat îi limitează utilizarea.

Testul cu insulină (Hollander) este util atît în scop diagnostic, cît și în chirurgia selectivă a ulcerului gastro-duodenal. Metoda are la bază faptul că hipoglicemia stimulează nucleul dorsal al vagului, iar prin intermediul acestuia crește secreția gastrică de acid clorhidric.

Se administrează bolnavului 10—20 u insulină i.v. (0,2 u/kg corp), recoltînd probe de sînge în care se dozează glucoza ; efectul maxim se obține la o valoare de 0,50 g‰.

Scanned with OKEN Scanner

Este necesar ca bolnavul să fie atent supravegheat, iar în cazul unor accidente hipoglicemice să se administreze glucoză (vezi explorarea metabolismului glucidic).

Testul cu insulină furnizează date superpozabile ca cifre cu cele obținute prin testul maximal cu histamină, dar diferite ca interpretare și semnificație exploratorie. Valori mari ale debitelor și concentrației ilustrează existența mecanismului vagal în producerea ulcerului și prin aceasta testul constituie un indicator major de orientare în decizia chirurgicală (completarea rezecției gastrice cu vagotomia). În ceea ce privește chirurgia selectivă a ulcerului duodenal, acesta beneficiază din plin de explorarea funcției secretorii gastrice și mai ales a testelor cu histamină și cu insulină (tabel nr. VI.6).

Tabelul VI.6

Chirurgia selectivă a ulcerului duodenal

DAB	DAM		Mecanisme de producere	Procedeu chirurgical
Histamină		Insulină		
Normal sau scăzut	Scăzut	Crescut	Stimulare vagală	Vagotomie + derivație
Normal sau scăzut	Foarte crescut	Crescut, dar nu proporțional cu DAB	MCP crescut Stimulare hormonală	Antrectomie + gastrectomie parțială.
Crescut	F. crescut	F. crescut	MCP crescut Stimulare vagală și/sau hormonală	Vagotomie + gastrectomie parțială
Foarte crescut	Crescut dar nu proporțional cu DAB	F. crescut și proporțional cu DAB	MCP normal Vagul hiperactiv	Vagotomie + piloroplastie

(după Fodor)

Un test cu insulină cu valori ale debitului acid maximal mai mari decît cele obținute după histamină (maximal) și inhibiția răspunsului insulinic cu peste 50% după administrarea unui ganglioplegic sugerează utilitatea vagotomiei.

Testul cu insulină este de asemenea utilizat pentru evaluarea eficienței vagotomiei : răspunsul la insulină (sau histamină maximal) este redus după vagotomie în medie cu 70% ; aproximativ 20% din vagotomii sînt incomplete, la o parte din acești bolnavi apărînd ulcerul jejunopeptic postoperator. În aceste cazuri debitul acid bazal este mai mare de 5 mEq/HCl/oră, iar cel maximal este 15 mEq/HCl/oră. Deși deosebit de utile în explorarea gastrică, aceste teste au totuși un grad pronunțat de relativitate în diagnosticul ulcerului duodenal, iar în celelalte forme de localizări ulceroase sau în cancere gastrice rezultatele obținute sînt deseori discutabile.

Testul blocării vagale (vagotomie medicală) a răspunsului la proba maximală cu histamină se efectuează în scopul depistării bolnavilor la

Scanned with OKEN Scanner

care predomină faza gastrică a secreției. În acest scop se administrează substanțe care „anulează" efectul insulinei asupra secreției gastrice (probantin 30 mg per os/sau 50 mg antrenil + 0,325 mg atropină); testele au indicații limitate în decizia vagotomiei chirurgicale.

Enzimele proteolitice — pepsina, catepsina și gastricsina — pot constitui indicatori prețioși în explorarea funcțională gastrică. Pepsina sucului gastric uman, secretată de celulele zimogene predominante în zona fundică, rezultă din activarea celor 3 fracțiuni principale inactive (I, II, III) la *p*H-uri diferite (1,5—2; 3—3,2 și 4—4,8). Secreția bazală a enzimei — cu o mare variabilitate diurnă — este influențată de numeroși factori: nervoși, umorali, metabolici (hipoglicemia), neurovegetativi (colinergici) etc. Valorile pepsinei — 0,5—1 mg/ml suc gastric la persoanele normale — sînt corelate cu masa de celule zimogene și cu debitul de acid clorhidric.

La bolnavii cu ulcer duodenal debitul bazal al pepsinei este crescut de 2—3 ori, în timp ce în ulcerul gastric secreția acesteia este normală sau redusă. Probele de stimulare cu histamină sînt urmate de creșterea concentrației de pepsină atît la normali cît și în cazurile cu ulcer duodenal.

Deși participarea pepsinei în patogeneza ulcerului este certă, determinarea acesteia în sucul gastric furnizează doar elemente generale de orientare în explorarea funcțională și diagnostic, de aceea, deocamdată are o utilizare limitată; evaluarea activității proteolitice a sîngelui și urinei, crescută la bolnavii cu ulcer duodenal, are, de asemenea, o utilitate limitată mai ales la scopurile de cercetare.

În sucul gastric mai pot fi dozate și alte enzime (uree, lactico-dehidrogeneza, leucinaminopeptidaza, fosfataza, transaminaze etc.), dar aportul lor în explorarea funcțională este destul de redus.

Determinarea uropepsinogenului, excretat în urină în proporție de cca 1% din cantitatea totală de pepsinogen secretată de mucoasa gastrică, este considerată ca un test explorator în gastroenterologie, cu atît mai mult cu cît excreția sa nu este influențată de volumul urinar.

Examenul microscopic al sucului gastric poate procura, de asemenea, date utile explorării funcționale a stomacului; pentru acest examen sucul gastric este centrifugat, iar sedimentul este examinat între lamă și lamelă. Sedimentul normal conține mucină, leucocite, celule pavimentoase (din gură și esofag) și cîteva eritrocite.

Sedimentele din hipoaciditate sînt bogate în fibre musculare cu nuclei bine conservați, iar cele din hiperaciditate conțin grăunțe de amidon colorabile în albastru închis cu soluție Lugol.

Gastritele și ulcerul gastric prezintă sedimente bogate în celule epiteliale alterate și leucocite polinucleare; în cancerul gastric se pot pune în evidență celule neoplazice.

Examenul microscopic se completează prin cercetarea florei microbiene (bacterii Boas-Oppler) și a ciupercilor (sarcine).

Mucusul gastric, secretat de către celulele glandelor fundice, pilorice și de epiteliul de înveliș al mucoasei, formează împreună cu aceasta din urmă factorul de apărare împotriva autodigestiei gastrice. Mucusul este combinat cu proteinele sub formă de mucoproteine, în cadrul cărora se disting trei grupe: glicoproteine

Scanned with OKEN Scanner

neutre, glicoproteine acide și mucopolizaharide acide. Polimerizarea moleculelor de glicoproteine și mucopolizaharide sub forma unei rețele, explică proprietatea mucusului de a funcționa ca un filtru biologic care permite trecerea în lumen a H+ și electroliților cu fixarea pepsinei și a histaminei.

Concentrația mare a mucusului în mucoproteine și bicarbonat, viscozitatea crescută cît și aderența sa la epiteliul gastric, conferă acestuia un rol deosebit de important în protecția peretelui gastric față de acizi. Un rol deosebit în protecția gastrică îl are conținutul de acid sialic al mucusului, proteoliza acționînd la nivelul legăturilor cu acest acid, evidențiabilă prin creșterea sa în sucul gastric.

Electroforeza și imunoelectroforeza au pus în evidență albumine și diverse fracțiuni globulinice, a căror cantitate este de multe ori crescută la bolnavii cu gastrite atrofice și cancere gastrice.

Gastroscopia este o metodă endoscopică de explorare care permite examenul direct al mucoasei gastrice prin inspecția interioară a stomacului.

Perfecționările tehnice ale aparaturii utilizate în acest scop, în special introducerea gastroscoapelor flexibile și a celor cu fibre optice (fibrogastroscoape), permit pe lîngă vizualizarea directă a mucoasei, fotografierea reliefului endogastric, efectuarea de biposii gastrice dirijate și examinarea zonelor fundică și cardială.

Deși deosebit de utilă, gastroscopia rămîne o metodă exploratorie complimentară, cu indicații precise, cu limitări și contraindicații, folosită în cazurile în care celelalte metode n-au permis precizarea diagnosticului.

Practicarea gastroscopiei este indicată în general în ulcerele gastrice, gastrite, polipoză gastrică, cancer gastric, stomac operat, hemoragii digestive superioare, cît și în suferințele gastrice cu simptomatologie confuză sau cu rezultate exploratorii paraclinice neconcludente. Indicația majoră rămîne însă diagnosticul cancerului gastric : depistarea sa în faza timpurie, evaluarea extinderii leziunii canceroase, aprecierea benignității tumorilor polipoase sau decelarea etapei de malignizare, stabilirea indicației operatorii.

Explorarea gastroscopică este contraindicată la bătrîni, obezi, bolnavi cu leziuni faringiene, esofagiene (în special varice ale cardiei), boli mediastinale, cardiopatii, vasculopatii avansate, psihopatii, afecțiuni neurologice severe, cașecsii, cît și în anomaliile de formă ale stomacului.

Gastroscopia se practică dimineața pe nemîncate, după administrarea unui tranchilizant și anestezie buco-faringiană prin pulverizație, tamponare sau gargară cu cocaină 2%. Conținutul gastric este evacuat prin sondă doudenală. Bolnavul este așezat pe masa de examinare în decubit lateral stîng după care se introduce gastroscopul pentru examinare.

Mucoasa gastrică normală este de culoare roșie-portocalie, cu suprafața netedă, lucioasă, avînd pliuri cu o dispoziție variabilă regional : paralele în zona cercurilor mari, convergente spre pilor în antru.

— Ulcerul gastric, localizat predominant la nivelul unghiului gastric (unirea treimii inferioare a porțiunii verticale cu porțiunea orizontală a micii curburi), se prezintă la gastroscopie ca o leziune de culoare sidefiu-cenușie către care converg cîteva pliuri suple ; fundul este neted,

Scanned with OKEN Scanner

iar marginile sub forma unui „burete" ; volumul leziunii ulceroase este variabil, de la un bob de piper pînă la dimensiuni deosebit de mari.

— Cancerul gastric, localizat în special în regiunile antrală şi tuberozitară, apare gastroscopic ca o leziune neregulată, cu margini nodulare, defecte de umplere ale suprafeţei, care poate fi acoperită de sfaceluri, hemoragii, ulceraţii. În formele ulcerate leziunea are un aspect neregulat, cu o bază adîncă, cu ţesut de granulaţie, cu un aspect neregulat al pliurilor mucoasei marginale dispuse anarhic, fără convergenţă către leziune ; precizarea naturii canceroase este dată de examenul morfologic.

— Gastrita atrofică se prezintă endoscopic cu o mucoasă palidă, acoperită uneori cu plăci mici de mucus aderent şi cu vasele sanguine submucoase aparente.

Deşi este o probă exploratorie de mare utilitate, gastroscopia reprezintă un examen excepţional, complementar, efectuat în unităţi de specialitate de către un cadru bine antrenat.

Endobiopsia gastrică furnizează elemente esenţiale în diagnosticul bolilor gastro-duodenale (ulcer, cancer, anemie megaloblastică), sau extradigestive (boli infecţioase, metabolice, de sistem). Dacă gastroscopia permite aprecierea aspectelor superficiale ale mucoasei gastrice, endobiopsia este o metodă de explorare precisă a întregului parenhim glandular.

Odată cu introducerea gastroscoapelor prevăzute cu sondă de biopsie dirijată sub control vizual, sau cu sonde de aspiraţie — sucţiune, pot fi efectuate biopsii reuşite, repetate la nevoie periodic.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A INTESTINULUI

Prin lungimea sa considerabilă (6 m intestinul subţire, 1,70 m intestinul gros), prin mişcările sale (peristaltice, peristolice, pendulare), prin bogăţia în sucuri digestive (biliar, pancreatic, propriu), prin suprafaţa sa de absorbţie considerabilă (50 m^2), intestinul reprezintă sediul finalizării digestiei şi al absorbţiei factorilor nutritivi. Ca atare, explorarea lui funcţională are în vedere complexitatea proceselor petrecute la acest nivel, exprimate fiziopatologic prin tulburări motorii, secretorii şi de absorbţie.

Tulburările activităţii motorii se pot prezenta sub variate forme :

Hiperkinezia, caracterizată printr-o mişcare peristaltică rapidă şi intensă, se întîlneşte în enterocolite, ileită terminală, sindromul „dumping", sindromul de ansă eferentă, alergii alimentare, intoxicaţii, dizenterii, toxiinfecţii alimentare, rectocolite ulcerohemoragice etc.

Hipokinezia, care poate avea grade variabile, pînă la atonie şi ileus paralitic, are cauze, mecanisme şi consecinţe care diferă după nivelul intestinal interesat.

Tulburările activităţii secretorii ţin de caracteristicile sucurilor de la acest nivel, de procesele de digestie şi absorbţie în intestinul subţire, consecinţa alterării acestora fiind instalarea unui sindrom complex, *malasimilaţia* (tabel nr. VII.7), cu două categorii fiziopatologice : maldigestia şi malabsorbţia, în care se intrică multiple mecanisme patogenice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI.7

Sindromul de malasimilație

I. Malasimilații prin defect de digestie

A. Insuficiența digestiei gastrice:
- steatoreea după gastrectomie
- malabsorbția după gastrita atrofică
- cancerul gastric

B. Insuficiența pancreatică:
- pancreatita cronică
- carcinom
- fistulă pancreatică
- scleroză fibrochistică (mucoviscoidoza)

C. Insuficiența hepato-biliară:
- hepatite
- ciroze
- obstrucții biliare

D. Afecțiuni generale și extradigestive cu insuficiența digestiei:
- stări carențiale, distrofii de aport, kwashiorkor, pelagra.
- boli endocrine: boala Addison, boala Basedow, diabet consumptiv

II. Malasimilații prin defecte de absorbție

A. Afecțiuni intestinale de etiologie necunoscută.
- enteropatia glutenică
- celiakia la copil
- sprue nostras la adult

B. Boli inflamatorii intestinale:
- enterita regională
- tuberculoza intestinală
- enterite și enterocolite diverse
- sprue tropical

C. Boli de sistem cu interesare intestinală:
- amiloidoza
- lipodistrofia intestinală (Whipple)
- sclerodermia
- limfosarcom
- reticulosarcom etc.
- adenopatii mezenterice

D. Reducerea suprafeței de absorbție:
- rezecții intestinale
- fistule intestinale

E. Boli parazitare:
- tenioze diverse
- strongiloidoză

F. Insuficiențe cardio-vasculare

G. Enteropatii toxice, medicamentoase

H. Alergia alimentară

I. Disbioze intestinale:
- trat. cu antibiotice
- stază intestinală segmentară
- dispepsii

J. Malabsorbții ereditare selective (intoleranța înnăscută la dizaharide)

K. Boli metabolice (în special tulburări ale sintezei)
- agamaglobulinemia
- abetalipoprotidemia

Scanned with OKEN Scanner

Pornind de la aceste considerații, în cadrul explorării intestinului se prezintă explorarea motilității, a secreției și a absorbției, o mențiune specială fiind făcută pentru examenul coprologic ca expresie globală a proceselor de digestie.

1. **Motilitatea intestinală** se explorează cu ajutorul unor sonde, (Miller-Abott), ce se introduc în intestin pe cale orală, prevăzute la un capăt cu balonașe umplute cu aer sau apă și conectate la celălalt capăt (extern) la un sistem de înscriere grafică (kimograf); motilitatea mai poate fi determinată și prin intermediul unor microcapsule electronice (microradiosonde), care odată cu progresia în intestin emit pe o anumită lungime de undă, transmițînd date asupra variației de presiune.

Examenul prin radiosonde poate fi combinat cu explorarea radiologică studiindu-se variațiile de contracție și presiune (radiocinematografie). În același scop mai pot fi utilizați electrozii introduși per oral și care se implantează în lumenul intestinal, înregistrînd curentul de acțiune ce traduce starea musculaturii intestinale.

Prin aceste studii s-au evidențiat trei tipuri de contracții: tipul I: contracții monofazice cu amplitudine 5—15 cm apă și durata de 3—10 secunde, corespunzînd mișcărilor pendulare și segmentare; tipul II: unde monofazice cu amplitudine mai mare 20—50 cm apă și durata de 10—50 secunde și tipul III: unde de 10—40 cm apă cu tonus bazal crescut, peste care se suprapun contracții de tip II și care corespund mișcărilor peristaltice.

La nivelul intestinului gros se evidențiază unde *nepropulsive*, cu amplitudine între 5—10 cm apă și durată de 2—3 minute, și *propulsive*, cu amplitudine de 60—90 cm apă și cu durată de circa 3 minute.

2. **Digestia și absorbția intestinală.** a) *Explorarea digestiei și absorbția grăsimilor* se efectuează astăzi cu ușurință utilizînd grăsimi marcate, în special trioleina și acidul oleic.

Trioleina (I^{131}) se administrează împreună cu un prînz standard (de regulă, bolnavul primește cu 3 zile înainte 20—30 picături soluție Lugol); se prelevează probe de sînge la 2, 3, 4, 6, 8 ore și materiile fecale timp de 3 zile. Normal radioactivitatea serului crește progresiv pînă la 14—16% (din doza administrată) la 6 ore, după care are loc o scădere lentă; în materiile fecale radioactivitatea (pe intervalul de 3 zile) nu depășește 4% din doza administrată, restul iodului eliminîndu-se pe cale renală. În tulburări de digestie și absorbție curba sanguină este plată, iar radioactivitatea fecalelor crescută.

În cazul unei curbe patologice la trioleină se administrează bolnavului după 5—7 zile acid oleic radioactiv, substanță cu moleculă mai mică, ușor absorbită de mucoasa intestinală, fără să necesite prezența lipazelor.

Eliminări crescute prin fecale, atît ale trioleinei cît și ale acidului oleic, asociate cu curbe sanguine plate se întîlnesc în malabsorbții (nu se reabsoarbe nici acidul oleic deși are moleculă mică); probe normale după acid oleic, dar cu trioleină patologică, sînt caracteristice maldigestiei prin deficit de lipază pancreatică. Deși rezultatele obținute prin aceste teste sînt limitate (concordanța cu datele clinice și alte probe este de 60—80% din cazuri), totuși aportul lor este important în spe-

Scanned with OKEN Scanner

cial pentru diagnosticul stărilor mai avansate de maldigestie și malabsorbție.

Digestia și absorbția intestinală a grăsimilor mai pot fi explorate utilizînd grăsimi neutre marcate cu C^{14} și tritiu (H^3), sau prin alte tehnici de strictă specialitate.

b) *Explorarea absorbției hidrocarbonatelor.*

— Testul cu D-xiloză. D-xiloza este un hidrocarbonat care nu suferă transformări metabolice în organism și care se absoarbe pasiv la nivelul jejunului. Se administrează per os 25 gr D-xiloză în 250 ml. apă și se recoltează urina timp de 5 ore ; cantitatea de D-xiloză eliminată în această perioadă trebuie să fie de cel puțin 4 g. Valori sub cele menționate se întîlnesc în tulburările de absorbție din jejunita cronică, enteropatiile glutenice și în malabsorbția după rezecția gastrică; în afecțiunile pancreatice și cele ale ileonului terminal testul este normal.

Concentrația sanguină a D-xilozei la două ore după administrare depășește 0,25 g % la persoanele sănătoase și este sub această valoare în deficite de absorbție. Se pot administra și cantități mai reduse de D-xiloză : de ex. 5. g., situație în care la 5 ore se elimină prin urină 1,5 g substanță.

— Testul absorbției dizaharidelor se bazează pe capacitatea epiteliului intestinal de a hidroliza dizaharidele în monozaharide. Se determină glicemia pe nemîncate, după care se administrează 50 g lactoză în 250 ml apă ; timp de 3 ore, din 30 în 30 minute, se prelevă probe de sînge. La normali, după 30—60 minute, glicemia trebuie să depășească cu 25% valoarea de bază ; în deficitele lactazice valorile glicemiei sînt mai mici. În cazul unei tulburări enzimatice de digestie, administrarea de glucoză realizează o curbă glicemică normală ; dacă după administrarea glucozei curba glicemiei este joasă, tulburarea se situează în sfera absorbției. Persoanele cu intoleranță la lapte prezintă un test patologic la lactoză.

Activitatea lactazică se mai poate determina prin examenul enzimatic al unui fragment de mucoasă intestinală obținut prin biopsie, și se exprimă prin unități dizaharidice pe unități greutate de mucoasă sau de proteină mucosală.

c) *Explorarea absorbției proteice* se face cu ajutorul proteinelor marcate : Iod (I^{131}), crom (Cr^{51}), sulf (metionină S^{35}). Bolnavul primește timp de 3 zile sol. Lugol, după care se administrează intravenos 15—30 micro-Ci serumalbumină marcată (I^{131}) și se recoltează sînge la 1 și la 24 ore, apoi încă 3—4 probe la 3 zile interval. Se măsoară radioactivitatea și se trasează curba de descreștere a acesteia calculînd timpul de înjumătățire (T $^1/_2$), care la normal este de 12—14 zile ; în tulburări ale digestiei și absorbției T 1/2 scade foarte mult și cresc eliminările prin fecale.

Testul cu metionină — (S^{35}) administrată per os evaluează radioactivitatea urinară timp de 3 zile ; valorile (normale 14%) cresc în unele enteropatii și în stările de hipercatabolism.

d) *Explorarea exsudației proteice intestinale* se face prin urmărirea eliminării în fecale a unor substanțe marcate, administrate intravenos : (serumalbumina radioiodată — RISA, 30—40 micro-Ci, sau

polivinilpirolidona (I^{131}), 10 micro-Ci). Eliminarea normală zilnică în fecale pentru RISA este de cca 0,60% din doza administrată (urmărire 3 zile), iar pentru polivinilpirolidonă (care are avantajul că nu este scindată digestiv) este de 1,5% din doza administrată.

Pentru a evita unele rezultate false ținînd de folosirea iodului în substanțele marcate, se mai utilizează testul cu serumalbumina umană marcată cu Cr^{51}, (10 micro-Ci) cu recoltarea materiilor fecale timp de 4 zile ; normal se elimină 0,7% din doza administrată intravenos ; valorile mai mari sînt considerate patologice și se întîlnesc în anumite forme de gastrite, enterocolite, rectocolite ulceroase, carcinom gastric și intestinal, stenoze jejunale, polipi, procese granulomatoase etc., situații care impun și alte explorări suplimentare.

e) *Studiul absorbției vitaminei* B_{12} (Schilling) se efectuează prin administrarea per os a unei doze mici de vitamină B_{12} marcată cu Cobalt (0,5 u Ci $Co^{60}B_{12}$), iar la două ore injectarea intramuscular a 1000 µg Vit. B_{12} neradioactivă ; se determină radioactivitatea în urina din următoarele 24 ore ; în mod normal este de 10—40% din doza radioactivă administrată, iar în boala Biermer sub 2%. După 7 zile se repetă proba cu adăugarea a 30—50 mg factor intrinsec. Dacă primul test a fost patologic, iar al doilea normal există un deficit de factor intrinsec (ca în boala Biermer). Dacă și al doilea test este anormal, există sau o retenție de Vit. B_{12} în intestin sau un deficit de absorbție de altă natură. Testul Schilling este patologic în anemia Biermer, boala Crohn, tbc ileocecală, enteropatia glutenică, sprue, precum și în proliferări patologice ale florei microbiene intestinale, în infestarea cu botriocefal etc.

f) *Absorbția fierului,* care se face în duoden și în jejunul proximal, poate fi explorată prin aprecierea sideremiei sau cu ajutorul Fe radioactiv (Fe^{59}) administrat oral, urmărind retenția acestuia după 10 zile ; în mod normal 18—30% din doza administrativă (la femei 30—40%).

g) *Absorbția electroliților* poate fi estimată prin dozarea acestora în ser sau, mai rar, în fecale, prin care în mod normal se pierd în decurs de 24 ore circa 8 mEq potasiu și 5 mEq natriu.

3. **Tubajul duodenal** (vezi tehnica descrisă la explorarea funcțională hepato-biliară) permite studiul conținutului duodenal sub aspect macroscopic, chimic și citobacteriologic. Se poate efectua și un tubaj jejunal fie cu ajutorul sondei Miller-Abott, fie cu un tub prin care lichidul intestinal se obține prin sifonaj ; concomitent se poate efectua endobiopsia pentru studiul morfologic și histoenzimologic al mucoasei intestinale.

4. **Examenul radiologic** constituie unul dintre cele mai valoroase mijloace de investigație ale intestinului subțire și gros. Aceasta poate fi efectuată „pe gol" sau după administrarea sulfatului de bariu, care, opacifiind tractul digestiv, permite vizualizarea intestinului, a unor modificări de formă, tranzit, dinamică, leziuni etc.

5. **Examenele endoscopice** completează explorarea funcțională a intestinului ; deși de mare interes, aceste probe au o utilizare încă destul de limitată, deoarece necesită o aparatură specială și perfectă maniabilitate.

Scanned with OKEN Scanner

1) *Duodenoscopia,* explorarea endoscopică a regiunii duodenale, se efectuează cu ajutorul fibroduodenoscopului. Tipurile mai perfecționate permit, pe lîngă vizualizarea regiunii respective, biopsia și aspirația, introducerea unor substanțe de contrast prin ampula Vater în coledoc și în canalul pancreatic și realizarea colangiopancreatografiei retrograde endoscopice. Fibroduodenoscopia are valoarea diagnostică comparativ mai importantă decît examenul radiologic, dar poate expune la complicații (rare) ca angiocolite, perforații, hemoragii, pancreatite, septicemii, în deosebi cînd se asociază explorarea căilor biliare și pancreatice.

2) *Anuscopia, rectosigmoidoscopia și colonoscopia*

Anuscopia constă în explorarea anusului cu ajutorul anuscopului, un dispozitiv (diferite tipuri) prevăzut cu un tub cu mandren ; după introducerea tubului și scoaterea mandrenului se examinează canalul anal și rectul inferior (fig. 6.5).

Rectosigmoidoscopia permite explorarea canalului anal, a ampulei rectale și a porțiunii terminale a sigmoidului. Rectoscopul este un tub metalic cu mandren, prevăzut cu un dispozitiv luminos la capăt ; explorarea trebuie precedată de tușeul rectal, pentru excluderea existenței unei stenoze (fig. 6.6 — a, b, c).

Rectoscopul rigid tinde să fie înlocuit cu aparate fibrooptice, care permit examinarea fără dificultăți a întregului colon. În vederea examenului rectoscopic și colonoscopic, bolnavii vor primi cu 3 zile înainte o alimentație ușoară, cu rezidii puține, iar în seara precedentă și cu două ore înainte de examen se va face o clismă evacuatoare înaltă ; de regulă se administrează și un sedativ. După lubrefierea porțiunii distale a aparatului cu glicerină, bolnavul fiind culcat în decubit lateral stîng, se introduce fibroscopul prin anus în rect pînă la valvula ileocecală, după care se retrage ușor și se examinează mucoasa colonului.

Colonoscopia fibroscopică permite completarea examenului radiologic, fotografierea unor aspecte patologice, biopsia dirijată, controlul postoperator, fiind deosebit de utilă în diagnosticul unor afecțiuni ale intestinului gros (rectocolita ulceroasă, polipoza, neoplasmul) ; ca accidente (rare) se pot semnala perforații sau hemoragii intestinale.

6. **Examenul coprologic,** explorarea de bază a digestiei intestinale, este ușor de efectuat și oferă date orientative de mare importanță asupra funcției de digestie și absorbție. Întrucît alimentația influențează cantitatea și calitatea fecalelor, pentru a se putea face un bilanț complet se administrează timp de 3 zile un regim standard (prînzul Schmidt-Strasburger) compus din 125 g proteine, 200 g hidrați de carbon, 100 g grăsimi, care pot rezulta din meniul următor : dimineața — 0,500 l lapte, pîine cu unt sau un ou moale ; la prînz — 125 g carne (friptă sau înăbușită), supă de carne sau legume, 250 g piure de cartofi, 100 ml lapte, 20 g unt ; seara — lapte (ceai), cartofi copți, unt (20 g), șuncă fiartă ; se mai poate adăuga lapte la orele 10 și 17. Pot fi folosite și alte scheme de regim (ex. prînzul Gaulter) : 500 ml lapte, 100 g pîine, 50 g unt, 100 g carne, 200 g cartofi). Pentru

Scanned with OKEN Scanner

identificarea materiilor fecale provenite din acest regim alimentar, se poate marca începutul probei administrîndu-se 2 g cărbune animal. Fecalele recoltate sînt analizate macroscopic, microscopic sau/și chimic.

Examenul macroscopic apreciază :

a) *Cantitatea, volumul, numărul scaunelor.* În 24 ore un individ normal elimină cca 100—250 g. materii fecale în 1—2 scaune, în funcție de felul alimentației, digestie și tranzit intestinal.

b) *Culoarea* este de regulă cafeniu-brună, datorită prezenței stercobilinei. Fecalele pot fi complet decolorate (acolice) în obstrucții biliare, sau foarte închise la culoare în icterele hemolitice ; pot fi de culoare neagră ca păcura în hemoragiile digestive superioare (melenă) ; verzi, datorită prezenței clorofilei ; roșii, datorită prezenței sîngelui (proaspăt), ingerării unor alimente ca sfeclă roșie, morcovi, preparate antihelmintice (vermigal) ; preparatele cu fier, bismut, cărbune dau scaunului o culoare închisă.

c) *Consistența* scaunului este în mod normal ușor păstoasă, formă — de regulă cilindrică, cu un diametru de cca. 3 cm În diaree consistența este foarte moale sau lichidă ; în constipație materiile fecale sînt dure ; ele se mai pot prezenta în formă de panglică sau creion, (așa cum se întîmplă în stenozele rectale), sau asemănătoare excrementelor de capră (în constipația spastică).

d) *Mirosul* fecalelor depinde de alimentație și de unele procese patologice care se produc la nivelul intestinului : putrid cînd alimentația este excesiv carnată, acid cînd au loc procese fermentative ale hidrocarbonatelor în exces ; un miros greu suportabil îl au fecalele din cancerul colonului.

e) *Se mai pot constata produse patologice,* cum ar fi picăturile de grăsime în insuficiența pancreatică (steatoree), prezența mucusului și puroiului în afecțiunile inflamatorii intestinale, a sîngelui în rectocolita hemoragică și neoplasmul de rect, a unor paraziți sau ouă de paraziți etc.

Examenul microscopic (fig. 6.7) pune în evidență :

— fibre musculare de culoare galbenă-brună, digerate ; prezența fibrelor nedigerate cu striații și nuclei, izolate sau în placarde, au semnificația unei insuficiențe digestive ;

— grăsimi (colorabile cu Sudan III), care în scaunul normal sînt în cantitate redusă sau lipsesc ; în insuficiența pancreatică se găsesc cantități mari de grăsimi neutre (steatoree) ; acizii grași sînt prezenți în abundență în insuficiență de drenaj biliar, în tulburări de absorbție ;

— amidon (colorabil cu Lugol în violet negricios), aflat în cantități foarte mici în scaunul normal ; cantități crescute se întîlnesc în insuficiența pancreatică sau în caz de tranzit intestinal accelerat ;

— celuloză întîlnită în materiile fecale sub două forme : digestibilă (din celulele de fecule, morcov) sau nedigestibilă (spori, învelișuri de vegetale) ;

— produse patologice : mucus, hematii, leucocite, celule epiteliale, cristale de oxalați, fosfați amoniaco-magnezieni, ouă de paraziți.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul chimic al materiilor fecale cercetează *p*H-ul, amoniacul, prezența sîngelui, grăsimile, azotul, pigmenții biliari, fermenții pancreatici, precum și procesele de putrefacție și fermentație.

— Determinarea *p*H-ului se efectuează cu hîrtie de turnesol; de regulă este neutru sau ușor alcalin.

Reacția acidă este dată de predominanța proceselor de fermentație, prin creșterea cantității de acizi organici sau diminuarea bazelor și a amoniacului, iar reacția alcalină caracterizează scaunele de putrefacție.

— Determinarea amoniacului fecal este importantă pentru aprecierea descompunerii proteinelor și a felului cum se desfășoară tranzitul intestinal. Normal cantitatea de amoniac în materiile fecale este exprimată prin numărul de ml NaOH N/10 necesari pentru determinarea acestuia în 10 g de materii fecale (4 cmc NaOH N/10); cînd tranzitul intestinal este încetinit, valorile amoniacului cresc datorită descompunerii accentuate a proteinelor.

— Cercetarea hemoragiilor oculte se face cu ajutorul reacției Adler (mai rar Weber sau Castle-Meyer), în care benzidina este oxidată și colorată de pigmenții sîngelui. Înainte de efectuarea reacției, bolnavului i se va administra un regim alimentar compus din lapte și făinoase, fără legume verzi și carne. Clorofila și preparatele din fier pozitivează reacția.

Hemoragiile oculte apar în scaun în caz de sîngerări gastrointestinale mici, în deosebi în ulcerul gastro-duodenal și în bolile neoplazice.

— Dozarea chimică a grăsimilor se face în scopul aprecierii digestiei și absorbției acestora la nivelul intestinului. Bolnavul primește timp de 5 zile un regim alimentar complet, conținînd o anumită cantitate de grăsimi (80 g); pentru a marca perioada probei se administrează odată cu prima ingestie carmin, care colorează fecalele. Normal se excretă 6 g grăsimi în 24 ore (metoda lui Van Kaner); eliminarea acestora este crescută în insuficiențele pancreatice, în caz de tranzit accelerat, icter mecanic, tumori etc.

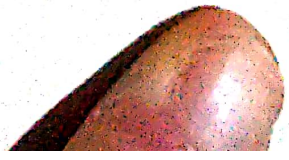
— Testul toleranței la grăsimi apreciază limita maximă de grăsimi care nu produce steatoree; grăsimile se administrează zilnic, cantități progresive (25, 50, 75, 100 g), iar cantitatea cu valoarea imediat sub aceea care produce steatoreea indică „toleranța", care la normali trebuie să se apropie de 100 g.

— Dozarea azotului fecal. La un regim alimentar obișnuit se elimină cel mult 3 g de azot pe zi prin materiile fecale (metoda Kjeldahl); în pancreatitele cronice și enteropatiile cronice glutenice eliminarea azotului fecal este crescută (creatoree).

— Pigmenții biliari în scaun pot fi evidențiați biochimic; lipsa lor la acest nivel pledează pentru o ocluzie completă a canalului coledoc.

— Fermenții pancreatici se apreciază prin dozarea activității tripsinei sau a amilazei (Wohlgemuth).

— Procesele de fermentație se evaluează prin dozarea acizilor de fermentație (butiric, lactic, acetic, formic, succinic; cantități normale: sub 20 ml), iar cele de putrefacție — prin dozarea amoniacului.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru aprofundarea unor aspecte de patologie intestinală se mai folosesc teste speciale de digestie și absorbție cu dozări chimice sanguine, urinare, fecale, biopsii, examenul motilității etc.

Explorarea funcțională intestinală trebuie efectuată în dinamică, repetată după nevoie, iar în aprecierea rezultatelor obținute trebuie să se țină seama de interferențele biochimice de la acest nivel cît și de existența unor factori care pot falsifica rezultatele.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ HEPATO-BILIARĂ

Explorarea funcțională hepato-biliară are în vedere particularitățile circulatorii și funcționale (metabolice, antitoxică, biligenetică) ale acestui aparat cu importanță primordială în asigurarea homeostaziei mediului intern.

Cea mai mare „glandă" a corpului omenesc, cîntărind între 1400—1600 g, ficatul are o structură segmentară și lobulară (noțiuni revizuite în ultima vreme), acinul hepatic considerîndu-se unitatea sa funcțională. Acesta este constituit dintr-o masă neregulată de parenchim, cu canalicule și sinusoide dispuse în jurul unui ram terminal port sau cav. Acinii simpli formează acini mari, conglomerate de acini care caracterizează structura ficatului. Alimentarea cu sînge a acinilor determină zone funcționale cu activitate relativ diferențiată în legătură cu funcțiile metabolice ale parenchimului hepatic.

Substanțele vehiculate de sîngele port și arterial ajung la nivelul sinusoidelor, de unde pătrund prin spațiul Disse în celula hepatică.

Hepatocitele sînt dispuse în straturi ce formează lamele de celule, în contact cu sinusoidele și cu canaliculele biliare. Celula hepatică este prevăzută cu o membrană dublă de lipoproteine, ce prezintă microvilozități multiple înspre spațiul Disse, fapt care face ca suprafața sa în acest sector să se mărească de cca 20 de ori. Membrana celulară prezintă un echipament enzimatic cu rol în secreția biliară și în transportul ei la acest nivel. Citoplasma conține organite cu multiple funcții : mitocondriile, care sînt sediul a cca 16 enzime ce iau parte la diferite procese metabolice ; ribozomii, care participă la sinteza proteinelor ; reticulul neted, agranular, cu rol în glicogeneză ; aparatul Golgi, implicat în metabolismul hidrocarbonatelor și lipoproteinelor și în transportul intracelular al proteinelor ; lizozomii, conținînd enzime hidrolitice. Nucleul celulei are o structură fibrilară și una granulară ; la nivelul său este concentrat materialul genetic.

La nivelul ficatului sînt sintetizate albuminele (12—14 g în 24 ore), fibrinogenul, protrombina, glicoproteinele etc. ; tot aici sînt elaborate diferite globuline (haptoglobina, factori ai coagulării ș.a.).

În diversele suferințe hepatice (hepatite, ciroze, tumori hepatice) scade sinteza albuminelor, fapt ce concură la instalarea unor sindroame ca cel edematos, ascitic, hemoragic și determină o reacție intensă mezenhimală caracterizată prin creșterea globulinelor, în special a fracțiunii gama.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile de ficat se însoţesc de creşterea aminoacidemiei (asociată deseori cu aminoacidurie) ilustrînd atingerea celulelor hepatice, care nu-i mai poate utiliza în procesele de sinteză, iar intensificarea degradării lor prin decarboxilare, dezaminare etc. generează o serie de produşi (cetoacizi, amine biogene etc.) toxici pentru organisme.

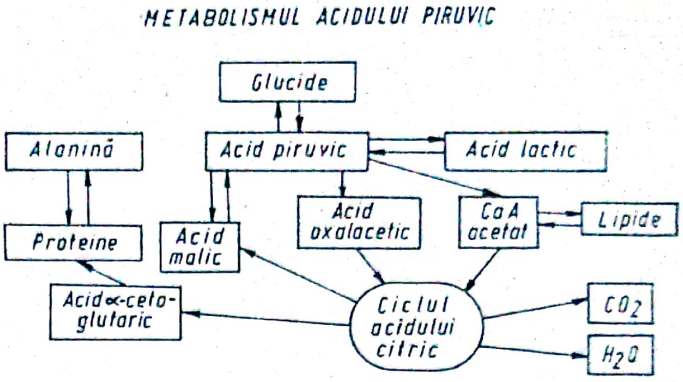


Fig. 6.8. Metabolismul acidului piruvic.

Ca urmare a leziunilor celulare, a modificărilor de membrană şi a afectării diferitelor organite intracelulare, sînt puse în libertate în sînge o serie de enzime hepatice (sau creşte nivelul celor existente), împreună cu alte produse de metabolism celular, proces cunoscut sub numele de sindrom de citoliză ; parte din enzimele eliberate prezintă deosebită importanţă patogenică şi diagnostică.

Ficatul are de asemenea o participare importantă în metabolismul guine, insuficienţele hepatice însoţindu-se de scăderea sau alterarea sintezei acestora cu tulburări ale procesului de hemostază şi fibrinoliză.

Ficatul are de asemeni o participare importantă în metabolismul glucidic prin funcţiile sale glicogenolitică, glicogenetică şi neoglucogenetică. În celula hepatică glucoza este fosforilată în glucozo-6-fosfat, care este utilizat pentru menţinerea glicemiei (după hidroliză) sau în sinteza de glicogen, ce se depozitează în ficat. Activitatea hepatică în reglarea metabolismului glucidic este strîns dependentă de o serie de factori hormonali, în special de insulină, care reduce hidrolizarea glucozo-6-fosfatului şi favorizează sinteza glicogenului, diminuînd în acelaşi timp glicogenoliza ; pe de altă parte insulina este inhibată de insulinaza hepatică.

În diverse boli ale ficatului rata de transformare a glucozei este încetinită, oxidarea glucozei şi sinteza tripirin-nucleotidului sînt reduse, iar în formele mai avansate de insuficienţă hepatică se pot întîlni hipoglicemii şi o toleranţă scăzută la glucoză, fructoză galactoză.

Totodată are loc activarea glicolizei, descărcarea hepatocitului de glicogen şi glucoză, iar acidul piruvic este numai parţial metabolizat pe căile sale fiziologice (fig. 6.8), cea mai mare parte trecînd în acid lactic.

Ficatul participă în metabolismul lipidic prin sinteza, esterificarea şi degradarea colesterolului, desaturarea acizilor graşi şi formarea de fosfolipide şi trigliceride, depozitarea grăsimilor, sinteza de grăsimi din glucide şi protide. În afecţiunile hepatice scade sinteza lipoproteinelor, fosfolipidelor, trigliceridelor, esterificarea colesterolului, iar vicierea beta-oxidării acizilor graşi este urmată de acumulări ale corpilor cetonici cu creşterea acidozei. În colestază s-a descris o lipoproteină anormală, lipoproteina x, expresie a metabolismului lipoproteic anormal.

Scanned with OKEN Scanner

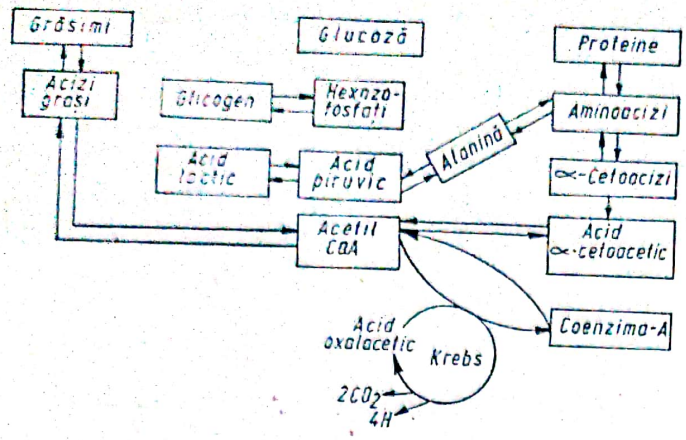


Fig. 6.9. Schema principalelor corelații metabolice la nivelul celulei hepatice.

Tabelul VI.8

Compoziția bilei hepatice și veziculare.

Constituenți	Bila hepatică %	Bila veziculară %
Apă	97	89
Solide	3	11
Săruri biliare	0,2—2,0	6
Bilirubină	0,02—0,07	2,5
Colesterol	0,06—0,16	0,2—04,
Fosfolipide	0,04	0,1—0,4
Grăsimi neutre	0,12	0,3—1,2
Săruri anorganice	1	0,8

Odată cu perturbarea fiecărui component este interesată și calea corelativă metabolică care își are sediul în aceste celule (fig. 6.9).

Bolile de ficat se pot însoți de dereglări hidroelectrolitice (în special ale ionilor Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{++}) și acidobazice, cît și de diverse suferințe neuroendocrine; o explorare completă va avea în vedere și aceste elemente.

Celula hepatică elaborează bila, care este depozitată în vezicula biliară (tabel VI.8); aceasta asigură concentrarea și eliminarea ei intermitentă în intestin, în funcție de fazele digestiei. Prin bilă sînt excretate o serie de substanțe (acizi biliari, bilirubina conjugată, coloranți, glicozizi digitalici etc.), care pot fi puși în evidență prin tehnici speciale de explorare. Sărurile biliare (taurocolații și glicocolații de sodiu și potasiu) participă la digestia intestinală emulsionînd grăsimile și intră, în cea mai mare parte, în ciclul enterohepatic, fiind apoi reexcretate.

Concentrația normală de săruri biliare în bilă, și în deosebi raportul colesterol/săruri biliare, poate fi modificată în sensul scăderii, fie prin insuficiența producerii lor de către ficat, fie prin perturbarea ciclului enterohepatic (blocare), așa cum se întîmplă în obstrucția biliară.

Bila, deși bogată în colesterol, este menținută în stare de soluție datorită fixării acestuia de către micelele biliare; cînd colesterolul depășește concentrația de 15%, echilibrul biliar se perturbă și apar condiții de precipitare (litiază colesterolică).

Bilirubina rezultată din catabolismul hemoglobinei este transportată în sînge sub forma unui complex bilirubină-albumină cunoscut și sub numele de bilirubina liberă sau prehepatică, care este solubilă în grăsimi, dar insolubilă în apă; ea nu poate traversa filtrul renal; deoarece nu reacționează decît „indirect" cu reactivul diazo (van der Berg), se mai numește și bilirubină indirectă.

Scanned with OKEN Scanner

În interiorul celulei hepatice această bilirubină este conjugată cu acidul glicuronic formînd bilirubinglicuronidul ; procesul este dependent de o enzimă microzomală, glicuroniltransferaza, care utilizează acidul uridindifosfoglicuronic ca donator. În acest mod bilirubina neconjugată devine hidrosolubilă putîndu-se elimina prin rinichi, fapt ce explică prezența sa în urină, în icterele hepatocelulare și obstructive. Bilirubina se poate combina fie cu o moleculă de acid glicuronic, formînd monoglicuronidul (pigmentul I), fie cu două molecule de acid glicuronic, diglicuronidul (pigmentul II), care se secretă în bilă.

Bilirubina, ajunsă odată cu bila la nivelul intestinului suferă sub acțiunea bacteriilor un proces de reducere transformîndu-se în urobilinogen (numit și stercobilinogen) ; o parte din acesta este excretat prin fecale, unde prin expunere la aer este oxidat în urobilină ; același proces suferă urobilinogenul eliminat prin urină.

La nivelul intestinului are loc o reabsorbție (parțială) a urobilinogenului, care trece în circulația portală, unde este reconvertit în bilirubină și apoi eliminat aproape în întregime pe căile biliare prin ciclul enterohepatic (fig. 6.10) ; reabsorbția interesează și o cantitate redusă de bilirubină intestinală care parcurge același circuit.

Ficatul îndeplinește funcția sa antitoxică prin glicurono- și sulfoconjugare (care reprezintă principalele reacții de detoxifiere), cît și prin acetilare, oxidare, reducere ; prin aceste bioconjugări sînt detoxifiați o serie de produși endogeni (amoniac, hormoni etc.) sau exogeni (medicamente, toxice etc.).

Asinergismul funcțional al ficatului este exprimat și în afectarea reacțiilor de detoxifiere care au loc la acest nivel : sulfoconjugarea și procesele de oxidare sînt eficiente numai în primele stadii ale insuficienței hepatice, în timp ce glicuronconjugarea este deosebit de rezistentă și asigură pentru o bună perioadă funcția antitoxică ; epui-

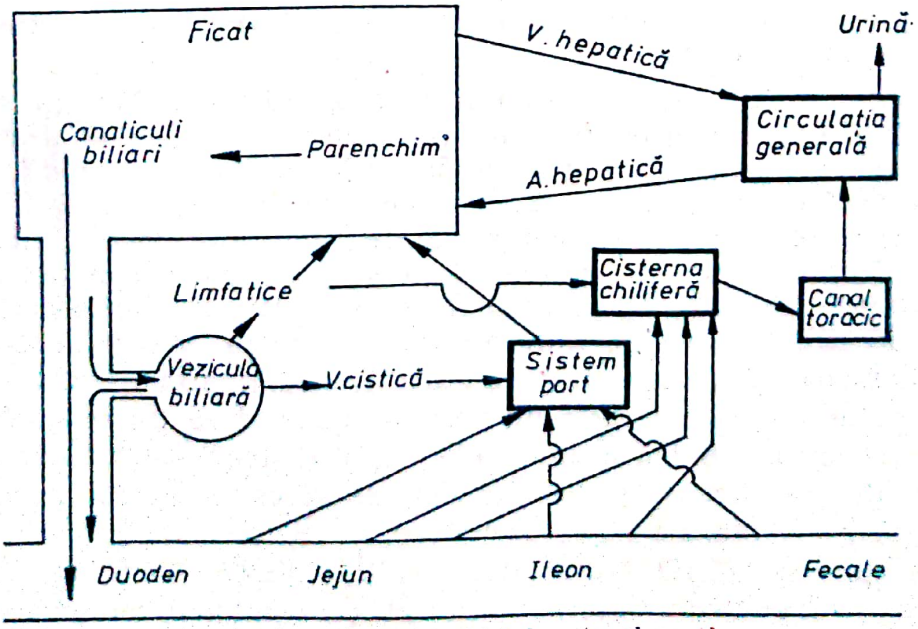


Fig. 6.10. Ciclul enterohepatic

zarea sa are expresii variabile de laborator : acumulări de produşi intermediari sau cataboliţi, reducerea clearance-urilor parenhimatoase, a sintezei de acid hipuric, acumulări de hormoni sau mediatori chimici, corespunzînd cu diverse tipuri şi grade de manifestări clinice.

Din datele prezentate mai sus se poate deduce şi dificultatea alcătuirii unei scheme de explorare a ficatului, care să ia în considerare o singură funcţie (monofuncţională), o grupă de funcţii (polifuncţională) sau majoritatea acestora (complexă).

Confruntarea şi studiul paralel al leziunii hepato-biliare şi al tabloului umoral sau clinic au condus la constituirea unor sindroame a căror recunoaştere şi evaluare este de importanţă majoră pentru diagnosticul, evoluţia, prognosticul şi tratamentul bolilor de ficat. De aceea în practica medicală explorarea funcţională hepatică se referă la recunoaşterea acestor sindroame (necroză celulară, hipofuncţie celulară, sindromul inflamator, insuficienţa biliosecretorie), la cercetarea unei etiologii specifice, la evidenţierea şuntului extrahepatic, a sindromului excretobiliar, precum şi la alte mijloace de explorare.

1. **Sindromul de necroză celulară.** Necroza celulară, rezultatul acţiunii brutale asupra ficatului a unor factori infecţioşi sau toxici, poate fi evidenţiată la nivelul serului sanguin printr-o serie de modificări : creşterea activităţii enzimelor indicatoare, a fierului, cuprului, vitaminelor (B_{12}) şi a aminoacidemiei.

Enzimele considerate în practica medicală ca „indicatoare" de necroză celulară sînt :

a) *Transaminazele,* enzime celulare care au sub dependenţa lor transferul grupărilor aminice de la aminoacizi la cetoacizi.

— Glutamo-piruvic transaminaza (GPT) nu este absolut specifică pentru celula hepatică, ea găsindu-se de asemenea în rinichi şi muşchiul striat ; valorile serice normale diferă după metoda folosită (tabel VI.9).

— Glutamo-oxalacetic transaminaza (GOT) se găseşte în ficat, miocard şi musculatura scheletică ; raportul GOT/GPT în ser (coeficientul de Ritis) este de 1,3—1,6.

Valorile crescute ale transaminazelor (GPT şi GOT), în condiţiile excluderii leziunilor altor ţesuturi (în deosebi a celor miocardice), se întîlnesc în hepatita acută (de la 500 uK în formele medii, pînă la 3000 uK în formele severe) ; la copii cu hepatită acută valorile sînt în general mai crescute şi apar chiar înaintea icterului, de aceea constituie un test deosebit de util pentru formele anicterice ale bolii. Valori uşor crescute ale transaminazelor (sub 300 uK) se întîlnesc în toate formele de ciroză hepatică, tumori, colestază intra- şi extrahepatică ; în ciroza Laënnec şi ciroza postnecrotică transaminazele pot fi normale sau uşor crescute, dar aceasta nu trebuie apreciat ca un semn favorabil, ci ca expresia biochimică a unui deficit global morfofuncţional. În hepatitele cronice persistente transaminazele se găsesc în limite normale, iar creşterea lor sugerează o fază de activare.

Transaminazele pot creşte după colici biliare, în litiaza infectată, în procese inflamatorii biliare prelungite ; la bolnavi cu icter intermitent transaminazele evoluează paralel cu hiperbilirubinemia.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VI.9

Modificări ale enzimelor serice în hepatopatii

	Enzima	Valori normale	Valori patologice
1	Transaminazele	GPT = 25 u Karmen/ml pînă la 12 m U/ml	Creşteri marcate (300 — 2000 u), în : hepatita virotică acută, necroza toxică a ficatului. Creşteri moderate în hepatita cronică şi ciroză, ficat de stază.
		GOT = 40 u Karmen/ml pînă la 12 m U/ml	Creşteri marcate în hepatita acută, necroza toxică a ficatului. Creşteri moderate în evoluţia hepatitelor cronice, ictere mecanice.
		Raport $\frac{GOT}{GPT}$ = 1,3→1,6 (Coeficientul De Ritis)	În leziunile inflamatorii ale ficatului coeficientul scade datorită creşterii mult mai pronunţate a GPT decît a GOT. În leziunile necrotice creşte mai mult GOT iar raportul GOT/GPT creşte.
2	Fosfataza alcalină	1,5— 4 u Bodansky 5—10 u Armstrong — King 3— 7 u Jenner — Kay	Hiperfosfatazemia indică o retenţie biliară mecanică (icter obstructiv, icter hepatocelular).
3	Ornitincarbamiltransferaza şi arginaza	0,8—1,5 γ	Creşte în leziuni hepatocelulare din hepatite, ciroze, procese de citoliză.
4	Leucinaminopeptidaza	2—8 u	Creşte în hepatita epidemică, sindroamele colostatice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VI.9 (urmare)

	Enzima	Valori normale	Valori patologice
5	Lacticodehidrogenaza (izoenzimele LDH)	100—500 uI; 5 fracţiuni izoenzimatice.	Creşte în hepatita epidemică, hepatitele cronice, LDH_1 şi LDH_2 cresc în icterul prehepatic; LDH_5 creşte în icterul hepatic şi posthepatic. $LDH_{1,2,3,4,5}$ cresc în malignom hepatic.
6	Colinestaraza	180—280 micro M/ml/h (Variabil după metodă)	Scade în hepatite (acute şi cronice), ciroze Normală în icterul obstructiv.
7	5-nucleotidaza	4—7 u	Creşte în icterul obstructiv, cancerul hepatic.
8	Raportul $\frac{GOT + GPT}{GLDH^*}$	1—3	> 50 în hepatitele acute 5—15 în icterul mecanic 30—40 în hepatitele cronice şi ciroze
9	Aldolaza	3—8 U, Bruns (1,8—4,8) U.I.	Creşte precoce în hepatita epidemică la valori f. mari. Creşte moderat în hepatite cronice, ciroze, cancere hepatice, ictere obstructive avansate.

* GLDH = glutamdehidrogenaza.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul GOT/GPT este subunitar în litiaza biliară cu inflamație și obstrucție coledociană și supraunitar în obstrucțiile intrahepatice și metastazele tumorale în ficat.

b) *Lacticdehidrogenaza* (LDH) catalizează transformarea piruvatului în lactat și este prezentă în ficat, miocard, mușchii scheletici și eritrocite, avînd valori normale 100—500 u.I.; prin separarea celor 5 izoenzime LDH s-au conturat trei tipuri izoenzimatice: în timpul I (cardiac) crește LDH_1 și LDH_2, în timpul II (hepatic) crește LDH_3 și LDH_5, iar în timpul III (malignom) există o hiperactivitate a tuturor izoenzimelor LDH.

Valorile izoenzimelor LDH în afecțiunile hepatice sînt de regulă paralele cu cele ale GPT, dar creșterile sînt mai sensibile și mai precoce.

În prezența unui icter cercetarea izoenzimelor LDH poate servi diagnosticul diferențial: LDH_1 și LDH_2 cresc în icterul hepatic, LDH_5 este crescut în icterul hepatic și posthepatic; valorile izoenzimelor LDH sînt normale în sindromul Gilbert și Crigler-Najjar.

c) *Ornitin-carbamil transferaza (OCT)*, enzimă celulară din ciclul ureogenetic, crește precoce în hepatite și ciroze, revenind tardiv la cifrele inițiale.

Sindromul de citoliză interesează și alte sisteme enzimatice, implicate atît în procesele oxidoreductoare cît și în cele de hidroliză (tabelul VI.9).

d) *Sideremia* (valori normale 90—100 gama % la femei și 100—130 gama % la bărbați), în unele hepatite cronice și în ciroze hepatice; recoltarea sîngelui pentru acest test trebuie făcută direct în eprubetă, evitînd seringa cu schelet metalic.

e) *Cuprul seric* (valori normale 90—100 gama %) este crescut în hepatitele virotice acute și în icterele prin obstrucție.

f) *Vitamina* B_{12} (valori ce depind de metoda de determinare folosită) în condiții de citoliză părăsește celula și concentrația ei serică poate crește la valori foarte mari.

g) *Aminoacidemia și aminoaciduria* sînt crescute în prezența unei necroze celulare hepatice: astfel în urină se găsesc cantități mari de cisteină, tirozină, leucină, prolină etc.

2. **Sindromul hipofuncției celulare (sidromul hepatopriv).** Dintre multiplele teste care au fost propuse și utilizate pentru decelarea insuficienței celulare hepatice s-au impus acelea care cercetează metabolismul proteic, factorii de coagulare, esterificarea colesterolului, sinteza pseudocolinesterazei (serice), funcția de conjugare și aceea de epurare plasmatică.

a) *Metabolismul proteic* (tabel VI.10 și fig. 6.11) se traduce prin hipoalbuminemie, hiperglobulinemie (predominant gama), modificări ale testelor de disproteinemie, modificări electro- și imunoelectroforetice. Hipoalbuminemiile caracterizează hepatopatiile cronice cu evoluție progresivă, nivelul albuminei fiind de regulă scăzut proporțional cu gradul leziunii; în hepatitele acute albuminele sînt mai puțin scăzute. Hipoalbuminemia sub 2 g % are semnificația unei alterări hepatice grave (vezi Explorarea „metabolismului proteic").

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI.10

Principalele modificări proteice în insuficiențe hepatice

1	Fracțiunile proteinelor plasmatice.	Scăderea concentrației albuminelor (sub 2,5 g‰, se asociază cu edemul). Creșterea globulinelor, în special a fracțiunii γ (hepatite, ciroze).
2	Acizi aminați	Scăderea raportului A/G (Hepatite, ciroze). Creșteri ale cistinei, tirozinei, fenilalaninei (în special în insuficiențele acute).
3	Amoniacul	Crește în encefalopatii hepatice și cirozele cu scurtcircuitări.
4	Ureea	Valori relativ scăzute.
5	Reacții de floculare și labilitate serică	Tymolul: valori ridicate indică creșteri ale γ globulinelor (și ale β lipoproteinelor) și scăderi ale albuminelor: hepatite acute și cronice, ciroze, ficat de stază etc. Gross: Apariția primei floculări (sub 0,8 ml sol. Hayem) în procese hepatice acute și cronice, ciroze, hipertensiune portală. Kunkel: Creșteri peste 20 U în hiperglobulinemie. Cadmiu SO_4 (Wuhrmann): valori pozitive indică creșteri ale γ globulinelor, chiar și a α globulinelor, cît și scăderea albuminelor (hepatite acute, ciroză hepatică). Weltman ($CaCl_2$): Coagulare joasă (alungită) indică creșterea γ globulinelor: hepatite acute, procese cronice, ciroze.
6	Modificări electroforetice și imunoelectroforetice.	Albuminele: Scăderi în toate formele de hepatopatii (medii și avansate) Prealbuminele: scădere în hepatite și necroze hepatice. α_1 — globulinele: cresc în inflamații acute și cronice ale ficatului (severe), tumori hepatice. Haptoglobină: crește în hepatita acută, ciroze și necroză hepatică. Transferina: crește în procese inflamatorii acute hepatice. Gamaglobulinele: cresc în procesele inflamatorii hepatice, predominent cele cronice.
7	Factorii coagulării	Timpul Quick > 20 secunde; Indice protrombină <80%. Timpul de proaccelerină > 20 secunde. Fibrinogenul scade în insuficiențele hepatice avansate. Inhibitorii fibrinolizei diminuă în cirozele grave.

Scanned with OKEN Scanner

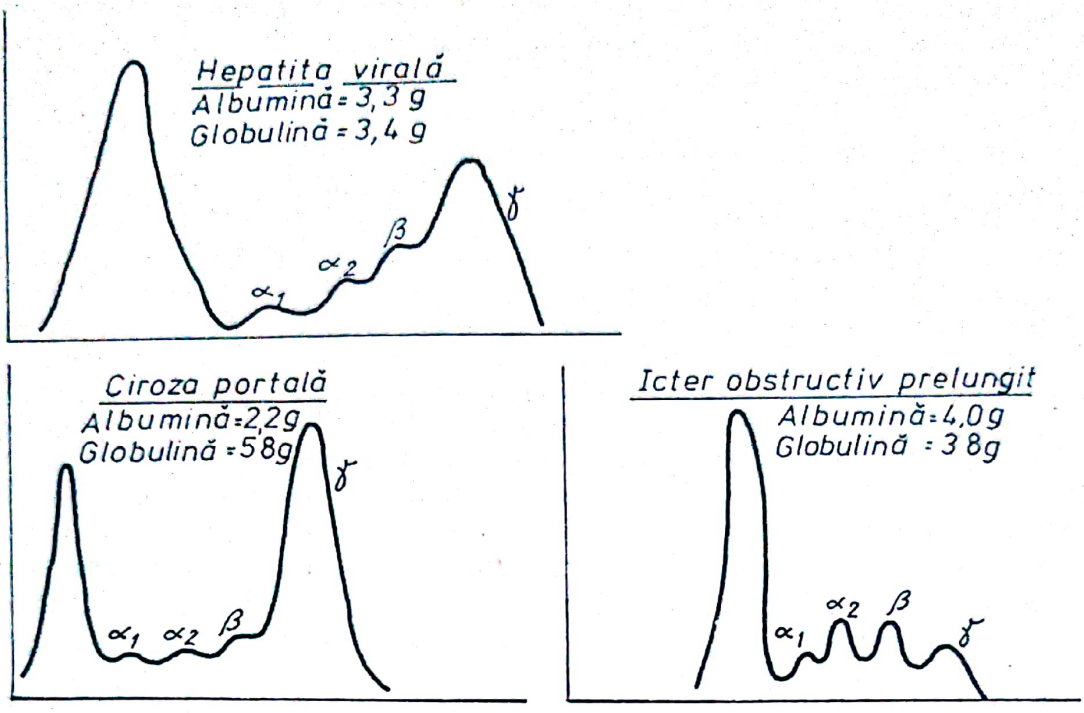


Fig. 6.11. Electroforeza proteinelor serice în unele hepatopatii.

b) *Proteinele coagulării* (fibrinogenul, proaccelerina, proconvertina, factorul IX, factorul X) sînt insuficient sintetizate în bolile hepatocelulare. Fibrinogenul scade în stadiile avansate ale hepatitelor cronice şi cirozelor hepatice ; alterarea complexului protrombinic, caracterizată prin creşterea timpului Quick peste 20 secunde şi scăderea indicelui de protrombină sub 80%, traduce o diminuare a sintezei factorilor de coagulare cuprinşi în acest complex (factorul II, VII, IX şi X) ; este un test care se corelează cu hipoalbuminemia.

c) *Colinesteraza serică* (pseudocolinesteraza), cu valori normale care diferă după metoda folosită pentru determinare (colorimetria, electrometria), este scăzută în hepatitele acute şi cronice şi ciroze, fiind normală în icterul obstructiv ; valoarea colinesterazei serice se corelează cu albuminemia, ca un test care explorează funcţia de sinteză proteică.

d) *Testul cu vitamină K (Koller)* permite diferenţierea hipoprotrombinemiilor prin deficienţa funcţiei protrombinoformatoare a ficatului de hipoprotrombinemiile prin tulburări ale aportului sau/şi absorbţiei vitaminei K la nivelul intestinului.

Metoda constă în determinarea timpului de protrombină înainte şi după administrarea a 30 mg vitamină K intramuscular (fie 30 mg cu 24 ore înainte, fie cîte 10 mg timp de 3 zile). Nemodificarea unui timp de protrombină prelungit după administrarea vitaminei K indică o incapacitate a ficatului de a efectua normal sinteza protrombinei, pe cînd revenirea spre normal a unui timp alungit ilustrează o protrombinoformare hepatică integră şi, deci, o hipoproteinemie de cauză extrahepatică. Testul este util pentru diferenţierea unui icter mecanic (hipoprotrombinemia se datoreşte lipsei sărurilor biliare necesare absorbţiei vitaminei K în intestin) de un icter prin hepatită cu o hipofuncţie celulară.

Scanned with OKEN Scanner

e) *Colesterolul total și esterificat* au valori reduse în insuficiențele hepatice avansate și ciroza hepatică ; obstrucțiile biliare se însoțesc de creșterea colesterolului total care poate fi paralelă cu cea a bilirubinei serice.

f) *Testul toleranței la galactoză* are la bază proprietatea acestui hidrocarbonat de a fi transformat fără intervenția insulinei, galactoza nemetabolizată fiind eliminată prin urină. Se administrează bolnavului per os 40 g galactoză în 300 ml apă și se recoltează urina la 2 și 4 ore de la administrare, sau la 5 ore. Normal, galactozuria în primele 2 ore nu trebuie să depășească 6 g la 100 ml urină ; în proba de la 4 ore valoarea este de 1,5 g la 100 ml, iar cantitatea totală eliminată în 5 ore nu trebuie să depășească 3 g. În sînge nivelul galactozemiei (dacă se determină în aceleași condiții) trebuie să fie sub 80 mg %. Leziunile hepatocelulare diminuă metabolizarea galactozei și cresc eliminarea urinară a acesteia ; testul este alterat atît în hepatitele acute cît și în hepatitele cronice și în ciroze.

Datorită unor factori de eroare (tulburări de absorbție intestinală pozitivarea numai în leziuni hepatice grave, diminuarea eliminării de galactoză în cazul unor nefropatii) testul este din ce în ce mai puțin utilizat.

g) *Testul sintezei acidului hipuric* explorează capacitatea de conjugare a ficatului (funcția antitoxică). Benzoatul de sodiu administrat intravenos în cantitate 1,77 g este conjugat de către ficat cu glicocolul, rezultînd acidul hipuric. În urina recoltată la o oră de la administrare se elimină 1,4 g acid hipuric ; cantitatea eliminată (sintetizată) scade în insuficiențele hepato-celulare ; valoarea testului este însă destul de limitată și discutată.

h) *Clearance-urile hepatice.* Prin clearance-ul hepatic al unei substanțe se înțelege volumul de plasmă pe care ficatul este capabil să-l epureze de substanța respectivă în unitatea de timp. Exprimarea poate fi făcută în procente (cît la sută din volumul plasmatic total este depurat complet într-un minut), ceea ce definește clearance-ul *fracțional sau relativ,* sau în ml/min, ceea ce definește *clearance-ul absolut,* mai rar utilizat, întrucît determinarea sa necesită cunoașterea volumului plasmatic total.

Deoarece epurația hepatică a plasmei este realizată de două tipuri de celule, diferite atît histologic cît și funcțional, — epiteliale (parenhimatoase) și endoteliale (Kupfferiene), — se descriu două tipuri de clearance-uri hepatice : parenhimatoase și Kupfferiene.

Clearance-urile parenhimatoase explorează activitatea epuratorie a celulelor epiteliale hepatice și, în funcție de soarta substanței utilizate (după epurarea din plasmă și fixarea pe celula hepatică), pot fi : clearance parenhimatos metabolic (substanța utilizată este metabolizată în interiorul celulei hepatice ; de ex. galactoza) și clearance parenhimatos hepato-biliar (după epurare și captare de către celula hepatică substanța este excretată biliar ; de ex. bromsulfonftaleina (BSP), bilirubina).

— Clearanceul B.S.P. Bromsulfonftaleina este un colorant care se elimină electiv la nivelul căilor biliare ; pentru investigație se utilizează sarea sa sodică în soluție de 5%.

Scanned with OKEN Scanner

După administrare și diluție în lichidul plasmatic („spațiul B.S.P.") colorantul trece în celulele hepatice (faza de cromopexie) și apoi este eliminat pe cale biliară (faza cromagogă); și alte țesuturi pot prelua colorantul din sînge (rinichi, splină, mușchi, plămîni), dar acestea nu sînt capabile să-l excrete.

Determinarea clearance-ului parenhimatos se face prin două variante: a) utilizarea unei perfuzii prelungite cu un lichid al cărui debit de perfuzie este cunoscut și în care se introduce colorantul, sau b) (cel mai frecvent) pe baza dispariției din sînge a B.S.P. administrat i.v. în injecție unică. Bolnavului i se injectează B.S.P. 5 mgr/kg corp și apoi la 5, 10, 15, 25, 45 minute) sau uneori și la 60, 90, 120') se prelevează cca 3—4 ml sînge cu o seringă perfect uscată. Se va folosi la fiecare probă alt ac și altă seringă; deoarece culoarea serului virează în mediu alcalin, eprubetele după spălarea cu detergenți vor fi clătite cu apă distilată și uscate perfect. În fiecare probă se determină colorimetric cantitatea de colorant, iar cifrele obținute se înscriu pe un grafic semilogaritmic, corespunzător timpurilor de prelevare: pe ordonată — concentrațiile colorantului, iar pe abscisă — timpul.

Se obțin astfel o serie de puncte care permit trasarea unei pante de descreștere a colorantului în sînge și determinarea clearance-ului după formula:

$$K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{t_2 - t_1}$$

în care C_1 = concentrația colorantului la t_1 (de ex. la 5 minute), iar C_2 = concentrația colorantului la t_2 (de ex. la 15 minute).

Pentru simplificarea calculelor se poate deduce K cunoscîndu-se timpul în care concentrația inițialq (C_0 = concentrația imediat după terminarea injectării) a atins 1/2 din valoarea sa la t_0, care nu este altceva decît $t_{1/2}$ (timpul de înjumătățire a concentrației inițiale); formula de calculare este atunci extrem de simplă:

$$K = \frac{\log 2}{t_{1/2}} \qquad \text{sau} \qquad \frac{0{,}693}{t_{1/2}}$$

Valorile clearance-ului fracțional normal (14—16%) sînt reduse în hepatitele acute în jur de 5—10% (uneori valori chiar mai mici), în hepatitele cronice, ciroze (2—5%), în obstrucțiile biliare etc. Modificări ale sale se întîlnesc și în alte situații; hipovolemie, colaps, șoc, insuficiențe cardiace decompensate, hipoproteinemii marcate etc.

De o reală valoare s-a demonstrat a fi determinarea pantelor de descreștere a colorantului (P): dacă la normali se obține o singură dreaptă (P_1) de epurare a BSP, în hepatite, ciroze, obstrucții biliare, cancere hepatice, șoc chirurgical etc. se constată apariția celei de-a doua pante (P_2), evidențiabilă în special în ultimele probe (după 25 și 45 minute) (fig. 6.12).

P_1 este considerat ca expresie a fixării colorantului de către hepatocit (P_1 prelungit ar fi manifestarea unui proces hepatic), iar P_2 — expresie a eliminării biliare a BSP (fig. 6.13); totuși această eliminare trebuie privită cu rezervă.

Scanned with OKEN Scanner

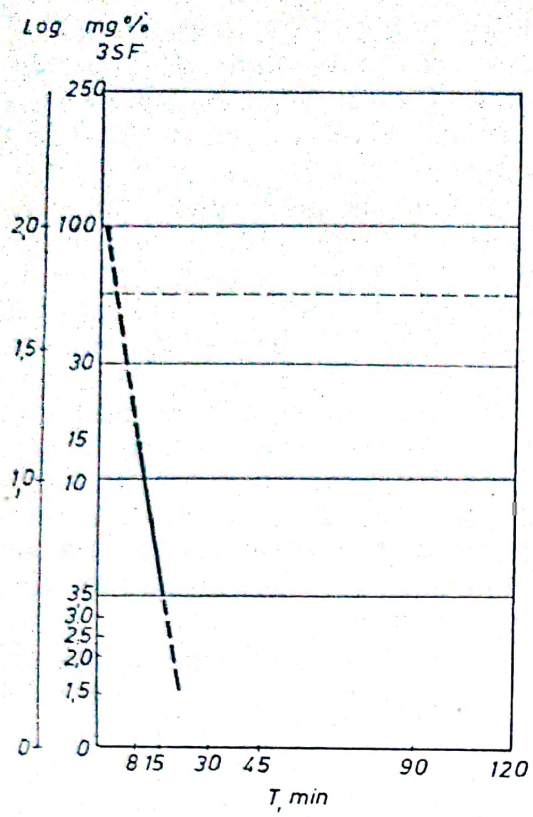


Fig. 6.12. Reprezentarea semilogaritmică a Pantei P_1 la normali.

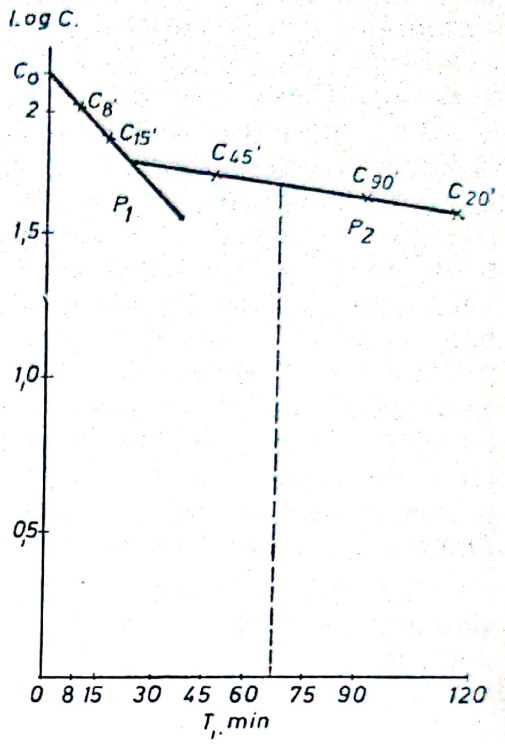


Fig. 6.13. Reprezentarea grafică a unui test patologic de BSP.

Trasînd orizontale cu origine pe axa ordonatelor la logaritmii anumitor concentrații de BSP se obține o diagramă împărțită în 5 dreptunghiuri suprapuse ; înscrierile valorilor lui P_2 într-unul din dreptunghiuri are semnificații diferite ; metoda, deși mult discutată, aduce prea puține date suplimentare și are o utilizare relativ redusă în practică.

O importanță deosebită este atribuită diagramei corelative K_1—K_2, care se obține înscriind, pe hîrtia milimetrică, pe ordonată valoarea K_1 (produsul dintre P_1 și 2,3) și pe abscisă K_2 (produsul dintre P_2 și 2,3) ; constanta 2,3 este coeficientul de transformare al logaritmilor neperieni în logaritmi zecimali. Pe diagrama corelativă s-au făcut delimitări zonale legate de prezența anumitor afecțiuni hepatice, stabilindu-se 9 zone, a căror urmărire ar putea permite aprecieri asupra evoluției unei hepatopatii.

O nouă interpretare a clearance-ului BSP are la bază determinarea pantei de fixare reală a colorantului (P_f), care exprimă media dintre fixarea hepatică și eliminarea biliară a acestuia și care este egală cu $P_1+(P_1—P_2)$; din aceasta se calculează K_f (clearance-ul hepatic de fixație), la normali $K_f = K_1$. În ciroză K_f: 3—5%, în hepatita virală variază în cursul evoluției de la 7% la 14%. Valorile K_2 peste 0,3% au semnificația unor leziuni hepatocitare ; valorile K_2 sub 0,3% au semnificația unei retenții biliare. Cînd K_2 este sub 0,3% atunci K_f între 1.5—4,5% poate sugera o hepatită colestatică ; K_1 între 4,5—6% poate sugera o ciroză biliară ; K_f între 6—10% se întîlnește în icterele mecanice compensate. Cînd K_2 are valori peste 0,3% atunci un K_f de 1,5—3% poate sugera o ciroză evolutivă ; K 4,6—6% sugerează o ciroză alcoolică sau adenociroză ; K_1 de 6—7,5% o ciroză com-

Scanned with OKEN Scanner

pensată, icter viral sau ficat cardiac ; K_r de 9—13% — o hepatită virală în curs de vindecare, iar peste 13% — alterări minore.

Aceste noi metode, care îmbogățesc (și îngreunează) explorarea ficatului, au valori destul de limitate și sînt relativ dificile, atît ca efectuare cît mai ales ca interpretare.

În practică se mai utilizează, destul de frecvent, testul retenției BSP : controlul concentrației sanguine la 5 și 45 minute (normal 5% retenție la 45 minute). Retenția colorantului este crescută la persoanele în vîrstă, la febrili, în afecțiunile hepatocelulare și în cele biliare.

Se mai poate explora eliminarea urinară a BSP : rezultatul este considerat anormal cînd eliminarea colorantului se prelungește peste 4 ore (uneori chiar cîteva zile) sau cînd cantitatea totală de BSP depășește 5 mg.

— Clearance-ul cu roz-Bengal marcat cu iod radioactiv (I^{131}) este de asemenea un clearance parenhimatos și are la bază descreșterea activității izotopului în sînge pe măsura preluării lui de către celula hepatică și a eliminării pe cale biliară.

Se injectează bolnavului o cantitate de izotop, după care la diferite perioade (3, 5, 15, 25, 45 minute sau alți timpi) se prelevă probe de sînge în care se determină radioactivitatea.

Valorile normale sînt considerate în jur de 8—10% ; la bolnavii cu hepatite cronice, ciroze, icter obstructiv, arsuri grave, șoc etc. se constată reducerea clearance-ului concomitent cu retenții sanguine crescute. Aplicînd un contor de scintilație pe regiunea hepatică, altul pe abdomen, se poate aprecia eliminarea izotopului în intestin.

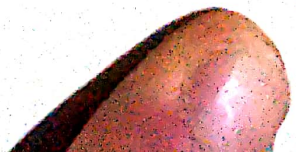
— Clearance-ul cu verde de indocianină, deși deosebit de sensibil, are utilizare mai redusă.

Clearance-urile Kupfferiene au la bază proprietățile granulopexice ale celulelor Kupffer, capabile să fixeze o serie de particule de substanțe aflate în stare coloidală (exemplu, aur coloidal).

— Clearance-ul cu aur coloidal marcat (Au^{198}) apreciază capacitatea de epurare a celulelor Kupffer, valoarea sa depinzînd de starea mezenchimului și de debitul sanguin hepatic. Cifrele normale admise sînt de 12—18%. Bolnavului i se administrează intravenos o cantitate de izotop, iar la intervale (de obicei scurte : 2, 5, 10, 15 min. sau mai mult) se prelevă probe de sînge pentru determinarea radioactivității ; cifrele obținute la fiecare eșantion sînt trecute pe hîrtie semilogaritmică, efectuîndu-se aceleași calcule ca și la BSP.

Sensibilitatea acestor probe este mult mai redusă (celulele Kupfferiene sînt deosebit de rezistente la hipoxie, toxice etc.), dar capătă semnificații în diagnosticul icterelor colestatice, al cirozelor, tumorilor hepatice etc.

i) *Hepatoscintigrama*. Injectarea unor substanțe radioactive ca aur (Au^{198}), serum albumină umană marcată (I^{131}), technețiu (Tc^{99}), roz-Bengal (I^{131}), realizează, prin captarea acestora de către ficat și detectarea lor cu ajutorul unui contor de scintilație, o imagine arhitecturală, fotoscintigrama hepatică, care oferă relații privitoare la forma, dimensiune, omogenitatea structurală a ficatului și gradul de captare a izotopului (fig. 6.14).



Scanned with OKEN Scanner

Lipsa de fixare a substanțelor radioactive, datorită unor leziuni distructive sau înlocuirii testului normal realizează imagini lacunare, „zone reci", ca în abcesul hepatic, chistul hidatic și o serie de tumori ale ficatului ; în hepatitele cronice și ciroze se constată un deficit de fixare, de regulă proporțional cu gradul lezional. Ușor de efectuat și bine tolerat de către bolnavi, examenul acesta aduce date valoroase pentru diagnosticul afecțiunilor hepatice.

j) *Bilirubinemia și bilirubinuria* pot oferi informații importante asupra tulburărilor metabolice hepatocelulare, de aceea se impun a fi determinate și pentru caracterizarea acestui sindrom.

k) *Urobilinogenul*, care se elimină în cantitate de 2—6 mg sau 0,2—1,2 unități pe zi poate de asemenea servi ca un indicator al funcției hepatice, în mod particular în hepatita acută ; creșterea sa (ușoară) se mai poate întîlni în disbacteriemii intestinale, tratamentul cu antibiotice sau în prezența unei anastomoze porto-cave ; în practică se folosește mai mult testarea calitativă a urobilinogenului.

3. **Explorarea sindromului inflamator** are la bază hiperactivitatea mezenchimală, care poate fi evaluată prin diferite teste cu valoare clinico-diagnostică variabilă.

a) *Viteza de sedimentare a eritrocitelor* (VSE) este crescută în procesele inflamatorii acute hepato-biliare, în procese tumorale, infecții ale căilor biliare intra- sau extrahepatice, cît și în hepatopatiile cronice cu modificări ale euproteinemiei.

b) *Testele de floculare (labilitate serică)* (tab. VI.10) considerate mult timp „teste hepatice", furnizează doar date orientative, fiind pozitive în majoritatea bolilor de ficat (hepatite acute și cronice, ciroze, insuficiențe hepatice de alte cauze etc.), precum și într-o serie de alte stări patologice. Pozitivitatea lor este consecința disproteinemiei, care are la bază de regulă scăderea albuminelor și/sau creșterea globulinelor (vezi și „Explorarea metabolismului protidic").

c) *Proteinograma* evidențiază valori reduse ale albuminelor cu scăderea consecutivă a raportului A/G, care devine subunitar ; nivelul hipoalbuminemiei participă ca un factor major în producerea unor suferințe generale și manifestări clinice (edem, ascită etc.) ; de obicei, hipoalbuminemia se întîlnește în hepatitele cronice și ciroze.

În ce privește fracțiunile globulinice, compararea lor este diferită în diversele tipuri de procese hepato-biliare. Astfel, de regulă $alfa_1$-$alfa_2$ și betaglobulinele sînt scăzute în hepatitele cronice și ciroze ; afecțiunile inflamatorii supraadăugate se însoțesc de valori ridicate ale $alfa_2$-globulinelor ; transformările maligne pot fi sugerate de creșterea fracțiunilor $alfa_2$ și betaglobulinelor ; în ciroza xantomatoasă și icterul obstructiv prelungit se constată o hiperbetaglobulinemie ; gamaglobulinele sînt crescute în afecțiunile hepatice cronice, ca o reacție de răspuns a S.R.H.

Evaluarea comparativă și dinamică a fracțiunilor proteice electroforetice se dovedește superioară testelor de floculare și constituie una din metodele de bază în explorarea hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Imunoelectroforeza evidențiază creșteri constante ale IgG în forma activă a hepatitei cronice, ciroza hepatică și în hepatita virală ; Iga crește în cirozele hepatice, iar IgM — în ciroza biliară primitivă și în ciroza alcoolică.

4. **Insuficiența biliosecretorie**

a. Hiperbilirubinemiile (tab. VI.11).

a) *Hiperbilirubinemia neconjugată* (bilirubina liberă, indirectă) este prezentată în icterele cu hiperproducție de bilirubină și aflux mare de pigment spre celula hepatică, valorile fiind variabile (2—5 mg% sau chiar mai mult). Hiperhemoliza este prezentă în cca 50% din cazuri ; procese toxice sau imunoalergice, icterul nou-născutului, sindromul Crigler-Najjar, se însoțesc de hiperbilirubinemie neconjugată.

b) *Hiperbilirubinemia conjugată (directă)* se întîlnește în hepatitele virale, hepatitele cronice și cirozele hepatice, în icterul de sarcină, colestaza recurentă benignă, icterul postoperator, icterul prin medicamente (clorpromazină, acid paraaminosalicilic, fenilbutazonă, nitrofurantoin, tolbutamid, anticoncepționale), ca și în obstrucțiile căilor biliare (litiază, tumori, stenoze) ; sindromul Dobin-Johnson și sindromul Rotor se însoțesc de asemenea de creșterea acestui pigment.

a) *Hiperbilirubinemia conjugată și neconjugată* este prezentă în cazurile în care se asociază tulburări de transport, conjugare și secreție microsomală : hepatită virală sau colestatică necroze celulare asociate cu hemoliză (leptospiroză), icterul colestatic prelungit.

d) *Urobilinogenul urinar* este crescut în afecțiunile hepatocelulare și scăzut în obstrucții biliare.

c) *Bilirubinuria* are valori ridicate în unele procese hepato-celulare (îndeosebi hepatita acută) ; constatarea unei bilirubinurii cu lipsa urobilinogenului urinar, poate sugera absența bilei în intestin, ca urmare a unei obstrucții biliare ; prezența urobilinogenului și absența bilirubinei în urină se întîlnește în icterul hemolitic și alterări celulare hepatice.

5. **Cercetarea unor factori etiologici în afecțiunile hepatice**

Cercetările recente, îndeosebi cele cu caracter imunologic, au dus la elaborarea unor teste care explorează factorii presupuși etiologici sau mecanisme patogenice în bolile hepatice.

a) Antigenul asociat hepatitei (Antigen Australia-AgAU) este un marker biologic al hepatitei virale de tip B.

Virusul complet al hepatitei corespunde particulei descrise de Dane, care are un înveliș cu specificitate antigenică (HB_s) și o parte centrală, nucleocapsidă.

Antigenul de suprafață, de înveliș ($AgHB_s$), este heterogen ; el posedă o specificitate comună „a", două substituiri majore de specificitate (d și y, respectiv ad și ay) și alte substituiri minore (r, i) obținîndu-se combinații multiple de tip w : w_1 (a_1y), w_2 (a_2id, a_2iy), w_3 (a_23y), w_4 (a_3d, a_3y) sau de tip r : adr, ayr, cu importanță epidemiologică ; în hepatita acută predomină în unele regiuni subtipul w_2, iar la purtătorii cronici subtipul w_3.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VI.11

Modificări biologice în ictere

Felul icterului	Singe							Urină			Fecale	Alte investigații
	Bilirubina		Teste labilitate serică	Fosfataza alcalină	Trans-aminaze	Tablou sanghin	Colesterol	Bilirubină conjugată	Urobili-nogen	Urobilină	Stercobi-linogen	
	D	I										
Icter obstructiv	++	+	+	++ >12 uB	±	necarac-teristic	+	+++	+	—	—	Leucinaminopepti-dază. 5-Nucleotidază Rx. duodenală
Icter neoplazic	++	—	—+	++ >20 uB	± —	anemie ±	+	++	±	—	—	Rx. gastro-duodenală LAP,5-nucleotidază Hepatoscintigramă
Hepatită acută	+++	++	+	+	+++ peste 500 uK	Leucopenie macrocitară	—++	+++	+	+	scăzut —	Ag HB
Ciroză hepatică	+	+	+	—±	+ în pusee	Leucopenie	N	++	—	+	scăzut	Hepatoscintigramă
Icterul nou-născutului	—	++	N	N	—	—	N	—	+	+		
Maladia Gilbert	—	+	N	N	—	—	N	—	+	+	scăzut	
Crigler-Najjar	—	++	N	N	—	—	N	—	±	±	scăzut	
M. Dubin—Johnson	++	±	N	N	—	—	N	++	±	±	scăzut	
S Rotor	++	±	N	N	—	—	N	++	±	±	scăzut	
Icter hemolitic	—	++	N	N	—	Anemie Reticulo-citoză	scăzut	—	+++	++	+++	Teste imunologice Rezist. globulară
Hiperbilirubinogenie prin scurtcircuit (Biermer, porfirii)	—	+	N	N	—	—	—	—	++	++	++	

(după Darins, modificat)

Scanned with OKEN Scanner

Antigenul nucleocapsidic ($AgHB_c$) permite cercetarea anticorpilor corespondenți în hepatita serică (tip B), Ac HB_c.

Antigenul „e" este o proteină termolabilă de origine nederminată. Se cunosc, așadar, trei sisteme antigen-anticorp (Ag-Ac) legate de virusul B al hepatitei $AgHB_s$-Ac HB_s, $AgHB_c$-$AcHB_c$, Ag„e"-Ac„e".

În hepatita acută de tip B, $AgHB_s$ este decelat în ser la trei săptămîni; după apariția $AgHB_s$ se pot pune în evidență radioimunologic anticorpii anti HB_c ($AcHB_c$), a căror concentrație crește rapid pînă la 1/5000 și care se mențin în perioada de convalescență; anticorpii anti-HB_s apar mai tîrziu, la 3—4 luni după dispariția $AgHB_s$, în concentrație de 1/16—1/128 (prin hemaglutinare pasivă).

Detectarea antigenului „e", în serul bolnavilor cu hepatită B pledează pentru evoluția către cronicitate.

Hepatita cronică consecutivă hepatitei virale tip B este afirmată atunci cînd $AgHB_s$ persistă în ser peste 6 luni și se asociază unor semne clinice, biologice și anatomopatologice (puncție hepatică), ce pot avea la bază fie leziuni morfologice, fie numai „leziuni biochimice".

Negativarea $AgHB_s$, diminuarea titrului de $AcHB_c$, precum și apariția tardivă de $AcHB_s$ pledează pentru evoluția favorabilă a bolii. Persistența $AgHB_s$ peste 9 luni, concentrația crescută de $AcHB_c$ (dovada replicației active a virusului), prezența de Ag „e", lipsa $AcHB_s$, la care se adaugă elemente clinice și biologice de insuficiență hepatică marchează o evoluție defavorabilă.

Posibilitatea de a se decela $AcHB_c$ și peste 2—3 ani de la contractarea bolii (serurile respective putînd transmite hepatita) are o importanță deosebită pentru practica recoltării sîngelui de la donatori, la care trebuie cercetați, odată cu $AgHB_s$, și $AcHB_c$. În hepatita cu virus A („digestivă") cercetarea antigenului asociat hepatitei ($AgHB_s$) este negativă.

b) *Anticorpii antimitocondriali* sînt prezenți în 90% din cazurile de ciroză biliară primitivă, în timp ce în colestaza extrahepatică frecvența lor nu depășește 1%.

c) *Anticorpii antinucleari* se pun în evidență atît în hepatita cronică activă (50% din cazuri), cît și în ciroză (40% din cazuri).

d) *Anticorpii antialbumină umană* pot fi prezenți în hepatitele cronice.

Investigațiile imunologice, deși sînt reduse ca amploare, constituie un auxiliar prețios în evaluarea activității funcționale, diagnosticul și prognosticul unor hepatopatii.

6. Cercetarea șuntului porto-cav. *Hiperamoniemia* (valori mai mari de 14 ± 4 gama/100 ml ser) este considerată principalul factor răspunzător de fenomenele clinice din encefalopatia hepatică. Deși această corelație nu este precis stabilită, se constată totuși un paralelism între concentrația amoniacului sanguin și gravitatea hepatopatiei. Prezența în cantitate crescută a amoniacului sanguin în ciroza hepatică se datorește fie șuntării sîngelui portal, fie diminuării capacității de neutralizare a amoniacului absorbit din intestin, sau a celui produs prin dezaminare în ficat. În hemoragiile consecutive rupturii varicelor esofagiene din ciroza hepatică amoniacul sanguin crește, spre deosebire de hemoragia ulceroasă, în care concentrația acestuia este normală.

Scanned with OKEN Scanner

7. **Sindromul excreto-biliar** se explorează prin procedee variabile și deosebit de complexe :

a) *Bilirubina* conjugată este crescută în serul sanguin al bolnavilor cu tulburări în scurgerea bilei.

b) *Determinări enzimatice :*

— Fosfataza alcalină are valori ridicate în obstrucțiile biliare intra- și extrahepatice ; de remarcat că în icterele prin retenție nivelul plasmatic al enzimelor crește înaintea bilirubinei plasmatice ; — determinarea 5-nucleotidazei are avantajul că valorile sale crescute în retențiile biliare nu sînt influențate de afecțiunile osoase, cum este cazul cu fosfataza alcalină.

— Leucin-amino-peptidaza crește de asemenea în sindroamele colestatice.

c) *Colesterolul* total este crescut în colestazele de orice natură, valorile colesterolului esterificat fiind reduse, iar raportul colesterol total/colesterol esterificat crescut.

d) *Alte probe mai rare :* testul Jirgal (pentru diagnosticul formelor de icter), dozarea sărurilor biliare în urină, dozarea stercobilinogenului din fecale (640—280 mg/24 ore) etc.

e) *Tubajul duodenal* este cel mai folosit procedeu de explorare a aparatului biliar și poate fi efectuat prin metoda Meltzer-Lyon sau prin metoda tubajului minutat.

— *Metoda Meltzer-Lyon.* Bolnavului, pe nemîncate și fără a fi primit vreun medicament, i se introduce o sondă Einhorn sterilizată (a cărei permeabilitate luminală a fost controlată în prealabil), pe gură sau pe nas, pînă la diviziunea 40.

Din acest moment, bolnavul (care era în poziție șezîndă) este culcat pe partea dreaptă, cu o pernă sub rebordul costal drept ; se continuă încet, în cca 20—30 minute, introducerea tubului pînă la diviziunea 75—80. În caz că progresiunea bulei olivare perforate de la capătul sondei s-a făcut în bune condiții și aceasta a pătruns în duoden, prin capătul extern al sondei se scurge un lichid galben filant. Dacă lichidul care se scurge este incolor, înseamnă că sonda s-a răsucit în stomac și necesită redirijare, uneori sub ecran radiologic, sau chiar injectarea unor substanțe spasmolitice (papaverină, atropină), instilarea de apă călduță sau a 20 ml de soluție de novocaină 1%, care pot învinge rezistența unui duoden spastic.

Se obțin trei eșantioane de bilă, denumite A, B, C.

— Bila A (timpul I) este bilă coledociană, de culoare galbenă, clară.

— Bila B (tipul II) : după scurgerea unei cantități de bilă A se introduc 30—40 ml soluție de sulfat de magneziu 33% ; la 15—30 minute apare în mod normal bilă de culoare închisă, vîscoasă, în cantitate de 30—40 ml, de origine veziculară (bilă veziculară).

— Bila C (timpul III) după bila veziculară se scurge o bilă de culoare deschisă (bilă hepatică).

Efectuat corect, tubajul duodenal oferă date referitoare la :

a) starea sistemului canalicular extrahepatic ;

b) mecanismele de concentrare ale veziculei biliare ;

Scanned with OKEN Scanner

c) activitatea motorie a veziculei biliare ;
d) prezența sau absența infecției în bilă ;
e) formarea excesivă de cristale de colesterol și calciu-bilirubină ;
f) eventualitatea existenței unor tumori maligne ale duodenului și tractului biliar ;
g) permite explorarea funcției pancreatice externe printr-o tehnică modificată ;
h) face posibil drenajul terapeutic.

În timpul efectuării tubajului duodenal după metoda Maltzer-Lyon pot surveni unele situații care permit aprecieri asupra stării organo-funcționale a aparatului biliar :

Lipsa de scurgere a bilei A, cu toate că sonda este în duoden, indică un sfincter Oddi închis (spasm sau obstrucție mecanică).

Absența bilei B după instilarea sulfatului de magneziu sau a uleiului indică o veziculă exclusă prin obstacol sau compromisă organofuncțional.

Bila B concentrată, pleiocromă, în cantitate ce depășește 80—90 ml indică o veziculă atonă, mare.

Bila B în cantitate mică, slab colorată, indică o scădere a capacității de concentrare a veziculei, cu alterarea pereților veziculari.

Apariția unui sindrom dureros în hipocondrul drept, mai ales la eliminarea bilei B, poate fi revelatoare pentru o veziculă hipertonă sau inflamată.

— *Tubajul duodenal minutat* are 5 timpi.

Timpul I (coledocian) : prin tubul introdus în duoden se scurge un amestec de bilă coledociană, suc pancreatic și duodenal, galben clar, cu un debit de 2 ml/min, în cantitate totală de 10—15 ml ; după 5 minute se introduc 40 ml ulei de măsline.

Timpul II (Oddi închis „faza de latență") : apare la 4 minute de la introducerea uleiului de măsline, care produce închiderea sfincterului Oddi, și durează 3—6 minute.

Timpul III (scurgerea bilei A), cu bilă galbenă, clară, în cantitate de cca 5 ml ; durează 3 minute. (Corespunde timpului I al metodei Meltzer-Lyon).

Timpul IV (vezicular) : după bila A apare brusc bila B, vîscoasă, colorată cafeniu-închis, cu concentrația mare în pigmenți ; în 20—25 minute se scurg 25—30 ml bilă.

Timpul V (hepatic) : reapare bila deschisă la culoare, hepatică, cu concentrație mai mică în pigmenți biliari.

În continuare se administrează prin sondă 30 ml sulfat de magneziu 33% pentru a verifica dacă vezicula s-a evacuat complet.

Folosirea tubajului minutat a dus la o serie de constatări privind modificările scurgerii bilei, care au fost corelate cu tulburările organo-funcționale ale căilor biliare.

Prezența fluxului biliar abundent, chiar din momentul pătrunderii sondei în duoden, asociat cu timpul „Oddi închis", scurt sau absent, ar traduce insuficiența sfincterului Oddi.

Prelungirea timpului „Oddi închis" peste 6 minute ar indica hipertonia și spasmul sfincterului Oddi ; pentru învingerea acestui spasm se

Scanned with OKEN Scanner

încearcă instilarea a 10 ml soluție de novocaină 1%, eficientă în cazul unei alterări funcționale.

Cînd în timpul I se obține scurgerea unui lichid ce conține doar suc pancreatic, înseamnă că excreția pancreatică este liberă, fiind blocat coledocul terminal.

Prelungirea timpului III de scurgere a bilei coledociene ar fi în legătură cu existența unor obstacole funcționale sau organice la nivelul canalului cistic.

Timpul IV, vezicular, are o valoare deosebită : sub 20 minute ar traduce hiperchinezia veziculară ; peste 30 minute ar corespunde hipotoniei sau atoniei veziculare, sau unui obstacol la nivelul cisticului ; în acest din urmă caz, bila veziculară se scurge lent, cu intermitență, în cantitate mică, însoțită de dureri.

În hipertonia veziculară, bila B veziculară apare discontinuu și are concentrație mare ; tubajul este însoțit de dureri în hipocondrul drept.

Cantitatea de bilă recoltată nu reflectă totdeauna debitul biliar real, deoarece nu se recoltează întreaga cantitate ce se scurge în duoden, aprecierile asupra debitului biliar și a volumului vezicular fiind, în consecință susceptibile de erori. Oprirea scurgerii bilei după instilarea uleiului de măsline (timpul „Oddi închis") ar putea fi datorită nu numai tonicității sfincterului Oddi, ci și altor factori ca : disfuncțiile duodenale, modificările capacității de contracție a veziculei, starea canalului cistic, presiunea secreției hepatice biliare și chiar permeabilitatea sondei.

Bila extrasă prin tubajul duodenal este examinată macroscopic, microscopic, chimic și bacteriologic.

Examenul macroscopic apreciază cantitatea, culoarea și aspectul bilei. Cantitate mare și culoarea închisă, în special a bilei B, se întîlnește în hipotonii și atonii veziculare. O cantitate mică, însoțită de dureri în timpul tubajului, se întîlnește în hipertoniile veziculare. În inflamațiile căilor biliare se constată deseori prezența mucusului. În aprecierea cantității de bilă prin tubaj duodenal trebuie să se țină seama de posibilitatea unei hidrocolereze, cît și de existența unei secreții de lichid duodenal extras odată cu bila.

Examenul microscopic se efectuează pe sedimentul biliar centrifugat în care se pot pune în evidență :

— Cristale de colesterol ; prezența lor, chiar excesivă nu afirmă diagnosticul de calculi biliari.

— Bilirubinatul de calciu poate fi întîlnit în cantități crescute în legătură cu litiaza canalului coledoc și coledocita cronică infecțioasă.

— Celule epiteliate (pot proveni din duoden sau din vezicula biliară) care, împreună cu un număr crescut de leucocite, constituie un indiciu de inflamație a căilor biliare.

Prin colorația după metoda Papanicolau pot fi puse în evidență celule neoplazice în afecțiunile maligne ale tractului biliar.

Hematiile apar în bilă în cazul traumatizării unui ulcer duodenal sau carcinom al ampulei Vater ; leucocitele sînt prezente în duodenitele cronice, în colangite și colecistite ; paraziții intestinali (Giardia, Lamblia) apar în condițiile infestării masive și se pot însoți de simptomatologie zgomotoasă.

Examenul bacteriologic completează investigațiile și permite orientarea etiologică a tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul chimic evaluează concentrația bilirubinei, care e de 4—5 ori mai mare în bila B decît în bila C ; aceeași estimare se poate face asupra sărurilor biliare.

Drenajul biliar cu colecistokinină și testul combinat secretină-colecistokinină. S-a constatat că secretina crește fluxul biliar pînă la 60 ml/oră și fluxul sucului pancreatic pînă la 1500 ml/oră. Apariția bilei în duoden după injectarea secretinei este în funcție de preluarea bilei din calea biliară principală de către vezicula biliară. Cînd captarea se face în mod normal, după administrarea secretinei în duoden apare suc pancreatic, iar cantitatea de bilă de la nivelul duodenului este scăzută. Concentrația pigmenților este scăzută în sucul duodenal ; cînd secreția pancreatică este mai redusă, are loc creșterea concentrației bilei în duoden. Dacă vezicula biliară este exclusă, anatomic sau funcțional, bila fiind continuu excretată în duoden în perioada de maximă secreție pancreatică, cantitatea de bilă în duoden se menține crescută. Dacă există o obstrucție totală a căii biliare principale deasupra vărsării canalului Wirsung, lichidul duodenal rămîne incolor în timpul testului.

Administrarea colecistokininei asociată cu secretina furnizează date mai complete asupra dinamicii căilor biliare. În acest scop se introduce o sondă cu dublu lumen în duoden și se injectează 75 u Ivy de colecistokinină ; se notează intervalul de la injectare pînă la apariția bilei în duoden (normal : 6—10 minute) și volumul biliar scurs (10—40 ml).

În combinația colecistokinină-secretină se injectează mai întîi colecistokinina și la 10 minute secretina (1 u/kg corp).

Testul cu dehidrocolat de sodiu are la bază proprietatea sărurilor biliare de a crește secreția biliară. Se injectează i.v. 10 ml soluție 20% dehidrocolat de sodiu și se recoltează sucul duodenal în trei reprize, la interval de 20 minute. Se produce creșterea fluxului biliar hepatic fără relaxarea sfincterului Oddi. Vezicula biliară captează bila din calea biliară principală și își mărește volumul.

La bolnavii cu afecțiuni ale veziculei biliare are loc creșterea fluxului biliar împreună cu creșterea importantă a concentrației în pigmenți biliari.

Cromodiagnosticul constă în măsurarea timpului de apariție în duoden a unei substanțe colorate injectate i.v. ; cel mai cunoscut este testul de Bromsulfonftaleină (BSP). Se administrează i.v. 5 mg BSP/kg corp, după ce s-a introdus în duoden sonda Einhorn. Se recoltează din jumătate în jumătate de minut cîte o picătură de suc duodenal într-un flacon cu soluție NaOH N/10. Apariția BSP în lichidul duodenal este evidențiată de colorarea violetă a soluției, care în mod normal apare după maximum 15 minute de la injectarea substanței.

Apariția BSP după o perioadă mai mare de 20 minute pledează pentru obstrucția coledociană parțială.

Din cele de mai sus rezultă că tubajul duodenal este o metodă prețioasă de diagnostic, care și-a făcut proba timpului. Efectuarea sa va fi evitată la bolnavii cu colecistite active, cu colici hepatice subintrante, la cei care sîngerează (hemoragii digestive) sau care vomită.

i) *Examenul radiologic al căilor biliare* furnizează de asemenea date asupra activității funcționale a aparatului hepato-biliar.

Scanned with OKEN Scanner

— Colecistografia orală permite obținerea unor imagini cu ajutorul cărora se apreciază gradul de opacifiere, omogenitatea, forma veziculei biliare ; se pot decela imagini de calculoză, tulburări de contracție (și evacuare) veziculară, veziculă exclusă etc.

— Colangiografia intravenoasă permite o opacifiere intensă a aparatului biliar, îndeosebi a căilor biliare intra- și extrahepatice. Metodele de explorare radiologică s-au îmbogățit și au căpătat un caracter funcțional odată cu introducerea colangiografiei transhepatice, a explorărilor endoscopice biliare ș.a.

8. **Alte mijloace de explorare hepato-biliară**

a) *Determinarea debitului sanguin hepatic* (DSH) necesită cunoașterea clearance-ului substanțelor coloidale radiomarcate (Au^{198}), serum albumină umană (I^{131}), fosfat coloidal de crom — (Cr^{52}). Clearance-ul acestor substanțe (K) este funcție de debitul sanguin hepatic (DSH) și eficacitatea de epurare hepatică a mezenhimului E, care se calculează după formula :

$E = \frac{A-A_1}{A}$, în care A = radioactivitatea sîngelui periferic, iar A_1 = radioactivitatea sîngelui suprahepatic.

DSH poate fi calculat după formula :

$$DSH = \frac{K \times VS}{E}$$

cunoscînd pe K și V S. în care : K reprezintă volumul de sînge depurat într-un minut de coloidul radioactiv (Au^{198}) ce se determină conform celor descrise la clearance-urile Kupfferiene și VS. volumul sanguin care se determină pe baza volumului plasmatic ținînd seama de hematocrit.

În această formulă trebuie admis că eficacitatea de epurare a mezenhimului hepatic este de 100% sau foarte apropiată de acest procent. Valorile medii ale lui E sînt de 58 (din 100 particule coloidale care traversează ficatul, 58 sînt reținute în decurs de 1 minut).

Valoarea DSH fracțional va fi de 29,6% din volumul total al sîngelui care traversează ficatul în decurs de 1 minut, iar aceea a debitului sanguin real (evaluat cu I^{131}) este de cca 1400 la bărbat și 1300 cc la femeie, reduceri variabile întîlnindu-se în ciroze, hepatite cronice avansate, cancere hepatice etc.

b) *Angiografia* hepatică se efectuează prin cateterismul selectiv al trunchiului celiac și permite investigarea unor tumori (primitive sau secundare) intrahepatice.

— Splenoportografia transcutanată, asociată cu manometria presiunii venoase portale, este un mijloc de explorare al sistemului port, în care substanța de contrast, injectată în splină, evidențiază venele splenice, eventuale colaterale în caz de hipertensiune portală, precum și starea vaselor intrahepatice. Splenoportomanometria asociată cu cateterismul suprahepatic poate da indicații asupra presiunii venoase postsinusoidale : presiunea pulpei splenice peste 25—30 cm apă are semnificația unei hipertensiuni portale.

c) *Tranzitul baritat esofago-gastric și gastro-duodenal* este utilizat în evidențierea varicelor esofagiene, a deformărilor cadrului duodenal

Scanned with OKEN Scanner

în cazul neoplasmului de cap de pancreas sau în cazul unei hipotonii marcate a sfincterului Oddi.

d) *Examenul laparoscopic*, prin vizualizarea ficatului, veziculei și a splinei, poate furniza date prețioase asupra modificărilor patologice ale organelor respective.

e) *Puncția biopsică a ficatului* vine să completeze celelalte rezultate ale explorărilor funcționale, atunci cînd acestea nu sînt suficiente.

Metodele de explorare funcțională hepatobiliară vor trebui individualizate în raport cu orientarea dată de examenul clinic și cu necesitatea surprinderii cît mai complexe a suferințelor hepatice și extrahepatice prin baterii de teste, conjugate și evaluate în dinamică.

De asemenea, în decizia exploratorie hepato-biliară trebuie avut în vedere aportul așteptat de la fiecare probă, gradul de dificultate tehnică, implicațiile pentru bolnav și, bineînțeles, nivelul de utilizare și de specializare al laboratoarelor.

În funcție de principalele sindroame clinice conturate, explorările hepatobiliare pot avea o configurație diferită.

1. **Explorarea icterului** necesită efectuarea unor teste inițiale obligatorii : bilirubina serică, fosfataza alcalină, transaminazele serice, urobilinogenul urinar, bilirubinuria (tabelul VI.11).

a) Dacă se suspectează o *hepatită acută virală* se mai determină testele de labilitate serică, antigenul HB ($AgHB_s$), fierul seric, timpul de protrombină etc.

b) În cazul prezumției unui *icter obstructiv*, pe lîngă testele obligatorii inițiale se mai cere colesterolul seric, timpul de protrombină, testul cu vitamina K, testele funcționale de insuficiență hepatocelulară (hepatita colestazei, hepatita asociată colicii biliare), tubajul duodenal, examene radiologice, eventual leucinaminopeptidaza și 5-nucleotidaza serică ; după decolorare se practică o colecistografie intravenoasă. În suspiciunea unui icter neoplazic se va face explorarea pancreasului endocrin, investigații radiologice și imunologice (imunoelectroforeza, anticorpii antimitocondriali) (fig. 6.15).

c) În cazul prezenței unui *icter hemolitic* pe lîngă testele obligatorii se efectuează examenul sîngelui, puncția sternală, examenul materiilor fecale (stercobilinogenul) și alte teste de specialitate hematologică.

d) *În formele particulare de icter* (leptospiroză, mononucleoză, infecții cu pneumococi, streptococi, colibaciloze, septicemii cu anaerobi etc.), se efectuează, alături de investigațiile amintite, o serie de probe specifice fiecărei entități.

2. **Explorările în hepatopatii** sînt diferite în funcție de caracteristicile clinice și gradul insuficienței hepatice.

a) *Hepatita cronică* necesită determinarea bilirubinemiei, transaminazelor serice, testelor de labilitate serică, testelor pentru AgHB, clearance-uri, electroforeza (eventual imunoelectroforeza), probe hematologice, probe de coagulare, serologice, imunologice, hepatoscintigrafia ; probele se vor practica diferențiat după forma, evoluția, agentul patogen presupus etc.

Scanned with OKEN Scanner

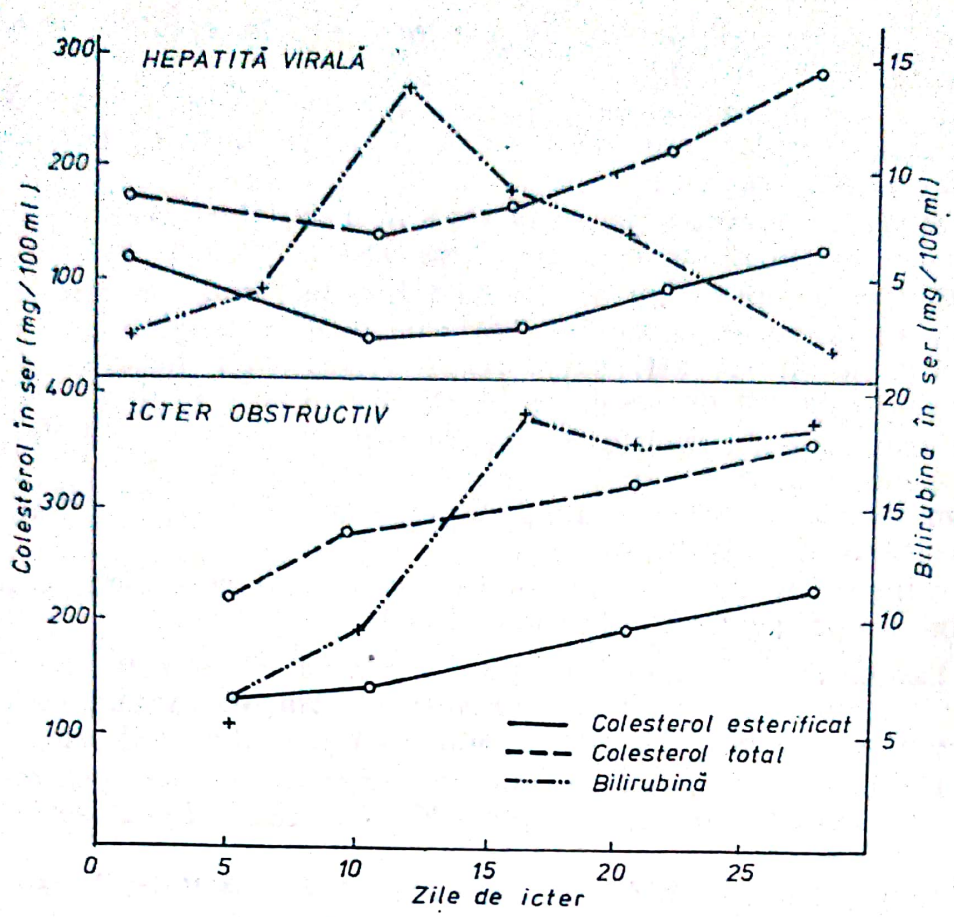


Fig. 6.15. Modificările bilirubinei şi colesterolului în hepatita virală şi icterul obstructiv.

b) *Ciroza hepatică* impune efectuarea testelor enunţate pentru hepatita cronică, precum şi examene radiologice (tranzit baritat esofagogastric, splenoportografie cu manometrie) etc.

c) *În insuficienţa hepatocelulară acută* sînt necesare o serie de determinări suplimentare, ca amoniemia, E.E.G., E.K.G. investigaţii microbiologice, eventual alcoolemia etc.

d) *Ciroza biliară primitivă:* trebuie cercetată prezenţa imunoglobulinelor IgM şi anticorpii antimitocondriali.

e) *În degenerescenţa hepatolenticulară* (boala Wilson) se va determina cuprul seric (normal 114 micrograme/100 ml, scade în această boală), aminoaciduria (crescută), cît şi o serie de investigaţii neurologice.

f) *Tumorile hepatice* necesită explorări suplimentare ca proteina fetoplacentară, hepatoscintigrafia, arteriografia trunchiului celiac etc.

3. **Explorările curente în bolile biliare** sînt diferenţiate după sindromul clinic predominent. Alături de o serie de probe generale se vor mai efectua, după caz, tubajul duodenal, colecistografia, radioscopia gastroduodenală, explorări pancreatice şi intestinale, bilicultura.

În sindromul postcolecistectomiei se explorează retenţia biliară (bilirubinemie, bilirubinurie), tubajul duodenal, BSP, urobilinogenul, fos-

Scanned with OKEN Scanner

fataza alcalină, colesterolul etc., cît şi semnele de laborator ale unei eventuale insuficienţe hepatocelulare.

Deşi a atins un înalt grad de perfecţionare, explorarea funcţională hepatobiliară are totuşi anumite limite impuse de particularităţile structurale, fiziologice şi fiziopatologice ale ficatului şi căilor bilare. Astfel mecanismele compensatorii şi rezervele funcţionale hepatice reduc mult expresia umorală a anumitor grade lezionale ; modificări evidenţiabile ale acestora pot apărea numai după constituirea unor leziuni avansate. Evoluţia ondulatorie a unor hepatopatii interferează uneori cu normalul, explorările constituind doar instantanee, de aceea nu totdeauna testul normal este identic cu funcţia normală sau lipsa leziunii hepatice.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A PANCREASULUI EXOCRIN

Activitatea complexă a sucului pancreatic, ca efector final al proceselor de digestie ce conferă alimentelor proprietatea de a fi absorbite, se datoreşte compoziţiei specifice şi proprietăţilor acestui suc.

Sucul pancreatic (1000—2000 cc) este izoosmotic cu plasma, are un *p*H alcalin (7,5—8,5) şi este constituit din apă, electroliţi şi enzime. Principalii cationi, Na^+ şi K^+, se găsesc în concentraţii egale cu cele ale plasmei ; anionii HCO_3^- şi Cl^- reprezintă de regulă o valoare constantă invers proporţională între ei : cînd cantitatea de bicarbonaţi creşte, cea de clor scade (fig. 6.16).

Secreţia enzimatică este reprezentată de trei grupe enzimatice sintetizate în cea mai mare parte sub formă de profermenţi şi stocate la nivelul glandelor de zimogen ale celulelor acinoase (tabelul VI.12).

Secreţia pancreatică se află atît sub control nervos — simpatic şi parasimpatic la care se adaugă un mecanism colinergic local — cît şi sub control umoral efectuat prin hormonii secretină, pancreozimină şi gastrină.

Tabelul VI.12

Enzimele sucului pancreatic

Proteinolitice	Tripsina Elastaza Colagenaza Chimotripsina A Chimotripsina B Carboxipeptidaza A Carboxipeptidaza B Dezoxiribonucleaza Ribonucleaza
Lipolitice	Lipaza Fosfolipaza A Fosfolipaza B Colesterolesteraza
Glicolitice	Amilaza

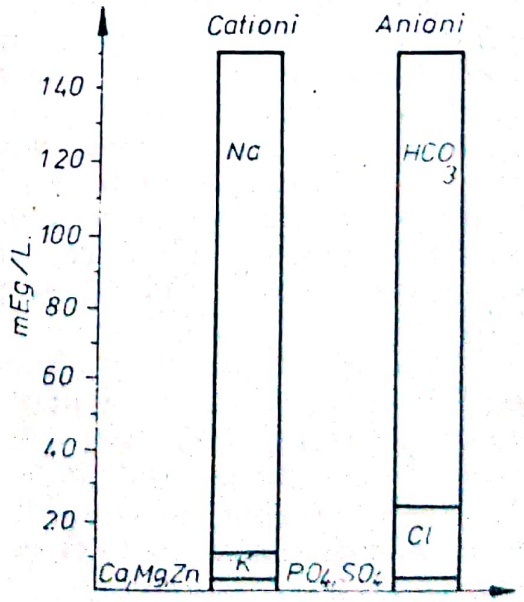


Fig. 6.16. Compoziţia electrolitică a sucului pancreatic.

Scanned with OKEN Scanner

Dereglările activității exocrine a pancreasului se traduc fie printr-un sindrom hipersecretant, fie printr-o hiposecreție cu consecințe asupra digestiei și absorbției intestinale.

Sindromul hipersecretant pancreatic constituie o expresie patogenică în cadrul pancreatitei acute, care se instalează prin participarea mai multor factori ce se intrică și întrețin : staza duodenală cu hipertensiune consecutivă ; activarea tripsinogenului prin enterokinază și săruri biliare ; refluxul sucului, pancreatic în pancreas și activarea, prin tripsină a celorlalți fermenți ; trecerea enzimelor în sînge și toxemia enzimatică consecutivă ; tulburări vasomotorii grave ca urmare a elaborării unor substanțe vasodilatatoare ; necroza pancreasului.

Hiposecreția pancreatică este o condiție patologică ce se traduce prin maldigestie și malabsorbție și apare de regulă în pancreatitele cronice.

Explorarea funcțională a pancreasului se poate efectua prin *metode directe* și *metode indirecte*.

Metodele directe, cele mai utilizate, explorează direct cantitativ și/sau calitativ elementele activității funcției exocrine ale pancreasului în propria-i secreție, cît și enzimele pancreatice în urină și sînge.

a) Tubajul pancreatic (duodenal) (vezi și „Explorarea intestinului") constă în recoltarea unui eșantion de suc pancreatic cu ajutorul unei sonde de aspirație duodenală introdusă sub control radiologic. Sucul astfel obținut este un amestec de secreție pancreatică, biliară, intestinală, gastrică. Pentru obținerea unei secreții pancreatice cît mai pure se poate folosi o sondă cu lumen dublu, fixîndu-se primul capăt în regiunea pilorică, iar celălalt în porțiunea a II-a duodenală, lîngă ampula Vater.

Secreția spontană la persoanele sănătoase are un debit mai mic de 0,5 ml/min., concentrația de biocarbonați extrem de variabilă (25—145 mEq/1) și o activitate enzimatică slabă.

— Stimulări hormonale. Rezultate utile se obțin prin stimularea secreției pancreatice cu ajutorul secretinei (mărește secreția pancreatică bogată în bicarbonat) și pancreoziminei.

Cînd lichidul aspirat pe sondă devine incolor (nu mai are aspect bilios), se prelevă două probe martor de suc pancreatic la 10 minute interval, se efectuează o testare a sensibilității organismului față de secretină, după care se injectează intravenos (sau se perfuzează) o cantitate din acest hormon, variabilă cu produsul comercial utilizat : între 1—3 unități secretină/kg corp. Se recoltează apoi patru probe de suc pancreatic (din 10 în 10 minute, sau două probe la cîte 10 min. și alte două la cîte 20 min.) ; concomitent se pot preleva probe de suc gastric pentru dozarea aciditații și probe de sînge pentru dozarea amilazei și lipazei.

După 30 minute de la ultima prelevare de suc pancreatic, se injectează intravenos cca 100 unități pancreozimină (sau colecistokinin-pancreozimină C.C.K.-P.Z.) care acționează pe celulele acinoase determinînd o secreție vîscoasă și bogată în enzime.

Variațiile unor constituenți ai secreției pancreatice obținute prin aceste metode sînt redate în tabelul VI.13 și fig. 6.17.

Datorită inconvenientelor de efectuare (cît și costului ridicat), testele hormonale pot fi precedate de efectuarea unui test alimentar și numai după constatarea

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI.13

Valori normale şi patologice ale principalilor constituenţi ai secreţiei pancreatice externe după stimulări

Sănătoşi		Pancreatită cronică		Cancer cap pancreas	
I	II	I	II	I	II
Secretină					
Volum 36,2±10,2 ml/10 min.	> 150 ml/min	scăzut	150 ml/30 min	scăzut	scăzut
Bicarbonat					
C . . . . . 98,1±11,4 mEq/l	> 80 mEq/l	scăzut	< 80 mEq/l	N	N
D . . . . . 3,13±1,91 mEq/10 min.	>15 mEq/30 min	scăzut	< 10 mEq/30 min	N	N
C.C.K-P.Z.					
Amilază					
C . . . . . 11,4±5 u Lagerlof/ml	—	scăzut	—	N	N
D . . . . . —	—	scăzut	scăzut ±	scăzut	—
Lipază					
C . . . . . 1535±UI/ml	—	scăzut	scăzut ±	N	N
D	—	scăzut	—	scăzut	—
Tripsină					
C . . . . . 62±25 UI/ml	—	scăzut ±	—	—	—
D . . . . . —	—	—	scăzut ±	—	—

LEGENDA

C.C.K-PZ = Colecistokinin-Pancreatozimină
C = Concentraţie
D = Debit
I = (Minaire şi colab.)
II = (Wormsley şi colab.)

(după Husson şi Mignon)

Scanned with OKEN Scanner

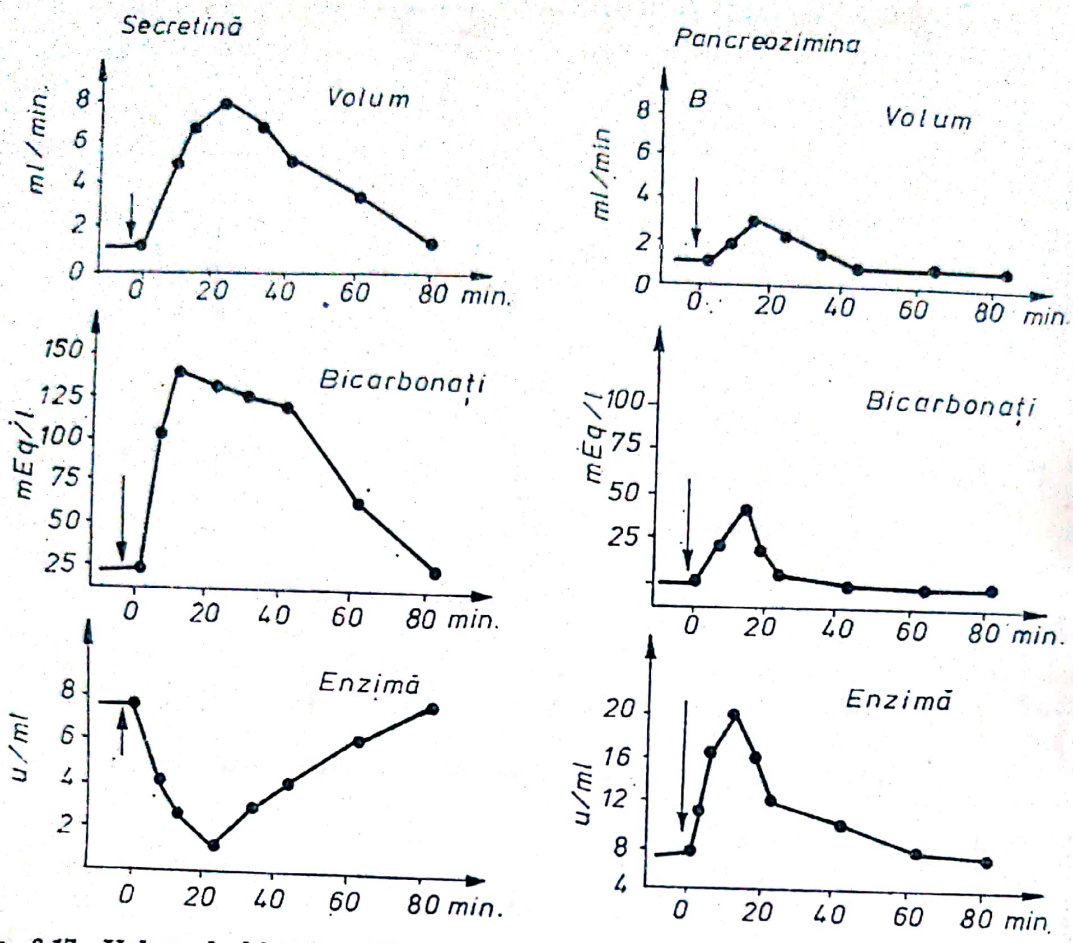


Fig. 6.17. Volumul, bicarbonații, enzima (amilaza) pancreatică după administrarea de secretină și pancreozimină.

unor deficiențe funcționale — depistate în special prin examenul coprologic — pot fi utilizate primele.

În acest scop se folosește o mixtură de : cereale — 250 g, dextroză — 15 g, lapte smîntînit — 218 ml și sirop de ciocolată — 8 g ; rezultatele sînt însă influențate de diverși factori digestivi și extradigestivi, se pot obține valori false, proba este destul de incomodă pentru bolnav etc.

În sucul duodenal *concentrația amilazei* este de cîteva sute de ori mai mare ca în ser sau urină, cu limite extrem de largi în funcție de faza de repaus sau stimulare a secreției pancreatice. Deoarece volumul sucului pancreatic este diferit după stimularea de secretină (volum mare) sau pancreozimină (volum redus dar bogat în enzime), evaluarea va ține cont și de hormonul utilizat ca stimulator, de aceea se recomandă exprimarea activității enzimatice a sucului pancreatic în funcție de un debit pe un timp oarecare (de ex., debit/oră care poate fi de aproximativ 100.000 u) ; concomitent cu activitatea enzimatică se va determina și concentrația bicarbonaților. Scăderi importante ale secreției și activității enzimatice se întîlnesc în neoplasmul de cap de pancreas prin obstrucția canalelor secretoare și în atrofiile pancreasului exocrin. În sucul pancreatic se mai pot doza *tripsina* și *lipaza*, probe mai rar efectuate.

Rezultă că este destul de dificil și riscant să se poată preciza un diagnostic, în special de pancreatită cronică sau cancer de cap de pancreas, numai pe date furnizate de tubaj ; totuși acesta ne poate orienta asupra direcției principale suspicionate. Se exclude de regulă o insuficiență pancreatică exocrină în cazul unor debite enzimatice normale ; deficitele cantitative în bicarbonați sugerează o leziune distructivă a canalelor excretorii (cancer, litiază) ; o concentrație scăzută de bicarbonați asociată cu un volum normal atenționează asupra unor pancreatite cronice. Erori în interpretare mai pot surveni și în cazul unor rezultate discordante sau falsificate prin acțiunea organelor de vecinătate ; se admite că testul cu secretină + pancreatozimină dă rezultate în 60% din cazuri.

b) Dozarea enzimelor pancreatice din sînge și urină are o valoare deosebită în pancreatitele acute, dar și în alte procese pancreatice sau extrapancreatice ; acestea pot fi determinate înainte sau după stimularea secreției pancreatice.

Amilazemia — normal — 8—32 unități Wolgemuth (80—150 unități Somogyi la 100 ml ser, 60—200 unități Smith-Roe la 100 ml ser —) are valori crescute (sute chiar mii de unități Wolgemuth, de 5—10 ori mai mult în celelate unități) în pancreatitele acute sau puseurile acute ale unei pancreatite cronice ; creșteri moderate variabile apar în carcinoame ale capului de pancreas, cît și într-o serie de afecțiuni extrapancreatice : parotidite, calculi salivari, ulcer perforat, ocluzie intestinală, colecistită acută, insuficiențe renale. Deși hiperenzimia este de scurtă durată, reprezintă totuși un test de evaluare a eficienței terapiei medicale și de orientare pentru o eventuală intervenție chirurgicală.

Amilazuria (valori normale 16—32 u Wolgemuth) crește în pancreatită acută, uneori peste 100 UW și în tulburările excretorii ale pancreasului.

Metodele indirecte explorează consecințele insuficiențelor pancreasului exocrin asupra digestiei intestinale și asupra activității endocrine a pancreasului.

a) Examenul microscopic și chimic al fecalelor (Vezi „Explorarea intestinului") care evidențiază creșterea grăsimilor, a azotului proteic, diminuarea activității tripsinice a fecalelor etc.

b) Testul toleranței la amidon poate fi practicat în cazul insuficiențelor pancreatice. Bolnavul consumă o suspensie de amidon (100 g amidon + 150 ml apă), peste care, chiar înainte de administrare, se adaugă 300 ml apă fierbinte ; ingerarea se face cînd amidonul este călduț și în stare de gel. Se recoltează probe de sînge timp de 3 ore, din 30 în 30 minute și se compară diferența dintre glicemia maximă după administrarea amidonului și glicemia de bază. La persoanele sănătoase, fără deficite secretorii pancreatice se constată o hiperglicemie, în timp ce la cei cu insuficiențe pancreatice valorile glicemiei sînt normale. Deși se admite că proba este pozitivă între 60—80% din cazuri, trebuie totuși interpretată cu mare prudență și luați în considerare factorii multipli care pot influența digestia, absorbția și glicemia.

c) Explorări cu izotopi radioactivi, în special substanțe grase marcate cu iod (trioleină și acid oleic, acid palmitic etc.) care evidențiază deficite în digestia unor acizi grași cu eliminarea lor crescută în fecale.

În insuficiența pancreatică cresc eliminările trioleinei (peste 4% în decurs de 72 ore), cu valori normale ale acidului oleic ; în același timp valorile sanguine ale trioleinei sînt normale (vezi „Explorarea intestinului"). De mare utilitate este scintigrafia pancreatică efectuată cu seleniu-metionină, în special în diagnosticul proceselor tumorale pancreatice.

d) Dereglările (secundare sau concomitente) ale pancreasului endocrin în cursul unei insuficiențe pancreatice se evidențiază prin una din probele de încărcare glucidică ; proba hiperglicemiei provocate este pozitivă în 60% din cazuri și trebuie considerată ca un semnal în diagnosticul cancerului pancreatic.

Ca teste exploratorii de orientare la un bolnav ce acuză o simptomatologie de atingere pancreatică, se recomandă efectuarea examenului coprologic (cu atenție deosebită pentru steatoree), determinarea amilazică a serului și urinei, care trebuie repetate și efectuate simultan, o probă de (hiper)glicemie după care, în funcție de contextul clinic se aprofundează investigațiile : hepato-biliare, alergice, metabolico-endocrine, hidroelectrolitice, radiologice.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VII

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ

Metodele de explorare a rinichilor au la bază evaluarea funcțiilor cu ajutorul cărora acest organ își îndeplinește rolul său în menținerea homeostaziei mediului intern : circulația renală, filtrarea glomerulară, reabsorbția și secreția tubulară.

Indiferent de criteriile de clasificare, de tehnicile mai simple sau extrem de complexe utilizate, activitatea rinichiului trebuie explorată pe 3 direcții principale :

a) analiza urinei ;

b) determinarea constantelor umorale în care participarea rinichiului este obligatorie ;

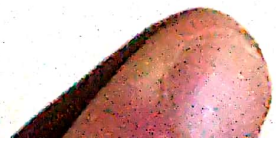
c) explorarea mecanismelor funcționale renale propriu-zise — glomerulare și tubulare.

Circulația renală. Deși reprezintă doar 0,2% din greutatea corporală, rinichii dispun de o irigație deosebit de mare — 1200 ml pe minut — aproximativ 20—25% din debitul cardiac sau 1,5 t sînge zilnic.

Această cantitate de sînge este inegal distribuită : corticala primește 70—80%, iar medulara restul, datorită vascularizației diferențiată, atît din punct de vedere topografic cît și funcțional, în pre- și postglomerulară, adaptată structurii acestuia (fig. 7.1).

Circulația preglomerulară își are originea în artera renală care dă naștere arterelor interlobare ce pătrund printre piramide pînă la joncțiunea dintre corticală și medulară unde, luînd direcția orizontală, formează arterele arcuate. Din acestea iau naștere două tipuri de artere interlobulare : corticale superficiale, din care se desprind arteriolele aferente ce irigă corpusculii corticali și corticale profunde (interlobulare propriu-zise) ce irigă corpusculii juxtamedulari. Prin cele două sisteme se asigură o vascularizație proprie a glomerulilor corticali și juxtamedulari de aproximativ 70% din sîngele care sosește la rinichi.

Circulația postglomerulară. Sîngele care a perfuzat glomerulul iese prin arteriola eferentă cu diametrul mai mic decît cea aferentă, trece într-o rețea capilară ce înconjură tubii uriniferi, după care se varsă în venele renale a căror dispoziție este identică cu cea a arteriolelor. Arteriolele eferente ale nefronilor superficiali formează o rețea de capilare care irigă segmentele tubilor uriniferi în corticală. Arteriolele eferente



Scanned with OKEN Scanner

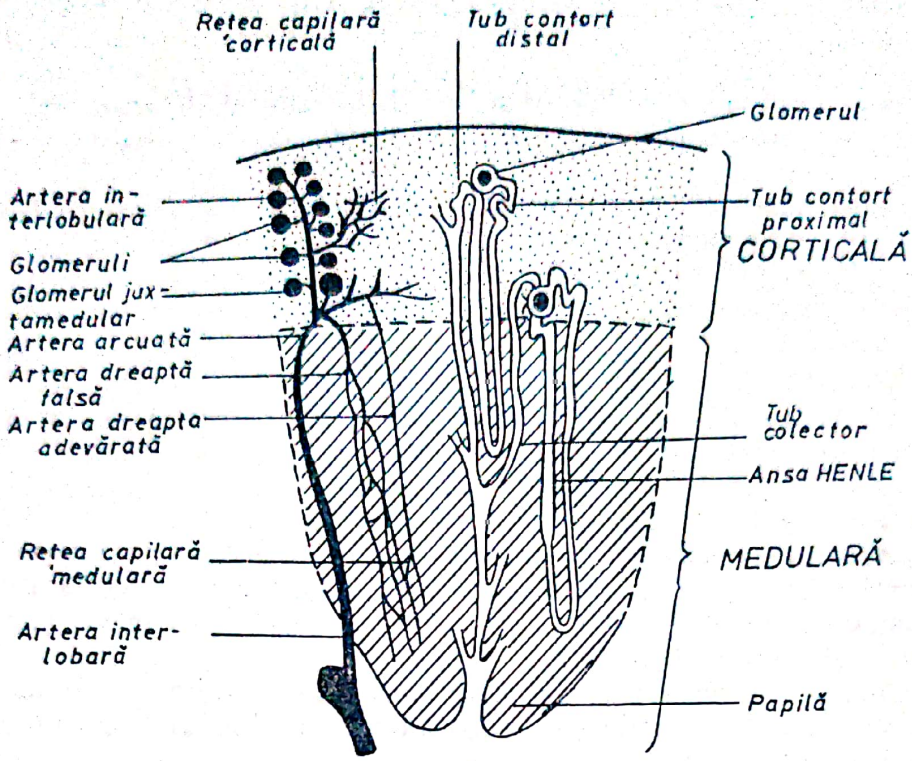


Fig. 7.1. Reprezentarea schematică a vascularizației și structurii rinichiului.

ale nefronilor juxtamedulari se ramifică în capilare peritubulare profunde care irigă segmentele nefronului situate în medulară și coboară în linie dreaptă (vasa recta spuria = falsă) de-a lungul ramurei descendente a ansei Henle cu care este într-o intimă vecinătate, condiție necesară schimbului de apă și substanțe solvite între vas și tub (fig. 7.2).

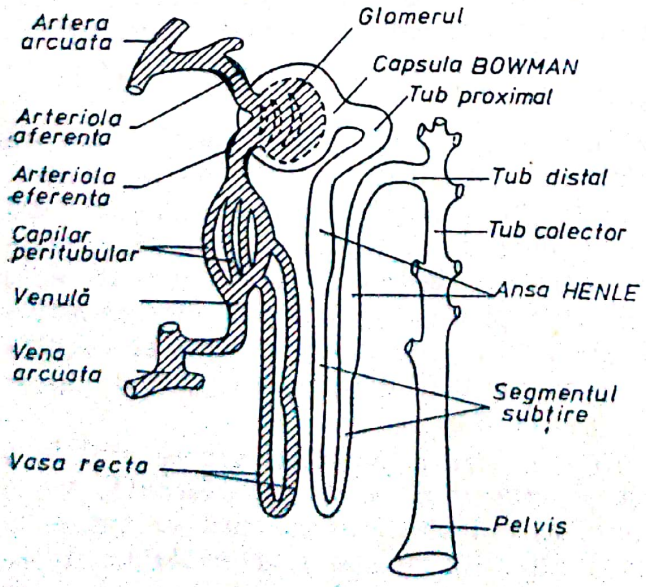


Fig. 7.2. Funcționarea nefronului — caracteristici circulatorii.

Filtrarea glomerulară. Filtratul glomerular este rezultatul proceselor fizice petrecute la nivelul glomerulilor, în urma cărora se formează urina primară. Acest proces depinde de proprietățile morfofuncționale ale glomerulului, de o serie de factori extrarenali cît și de participarea unor complexe mecanisme de reglare.

Filtrarea glomerulară se efectuează la nivelul porilor prezenți în stratul endotelial (lamina fenestrata) și mai ales a celor din membrana bazală (la-

Scanned with OKEN Scanner

mina densa) ; deşi implicaţi în procesul filtrării, nu numai natura lor şi existenţa porilor este foarte discutată.

Astfel, se atribuie rol de pori şi prelungirilor pediculate ale celulelor epiteliale care fac legătura cu membrana bazală ; spaţiile dintre aceste prelungiri, identice cu porii, ar împiedica trecerea proteinelor plasmatice permiţînd pe cea a apei şi a moleculelor mici. Aprecierea mărimii porilor este foarte discutabilă pe rinichiul în funcţiune, singura metodă de determinare rămînînd filtrarea glomerulară a unor proteine cu dimensiuni moleculare crescute, cum ar fi mioglobina, ovalbumina, serumalbumina etc.

Din punct de vedere funcţional capilarul glomerular se prezintă ca o membrană semipermeabilă, care permite trecerea selectivă a moleculelor, în funcţie de greutatea lor moleculară, inulina (5500) trece în totalitate, ovalbumina (43 000) în proporţie de 22%, hemoglobina (68 000) în proporţie de 3%, iar serumalbumina (69 000) sub 1%.

Dinamica filtrării glomerulare este condiţionată de mai mulţi factori care reuşesc să separe proteinele din plasmă şi să propulseze apoi prin membrana filtrantă semipermeabilă faza lichidă rezultată.

— Presiunea capilară intraglomerulară. realizează filtrarea lichidului prin membrana capilară şi este evaluată la aproximativ 75 mm Hg. Rolul presiunilor intraglomerulare este de importanţă primordială în formarea filtratului glomerular modificările lor ducînd la creşteri sau diminuări ale acestuia. S-a constatat astfel că în cursul hipotensiunilor mari arteriale, filtrarea glomerulară este total suprimată (deşi există şi cazuri în care hipotensiunea nu mai are acelaşi efect, ca de exemplu în diureza osmotică).

— Presiunea osmotică a plasmei din capilarele glomerulare este în strînsă dependenţă de concentraţia proteinelor plasmatice (în special a albuminelor) şi are valori de 20 mm Hg la intrarea în glomerul şi peste 30 mm Hg la ieşire.

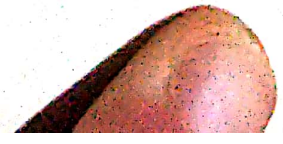
— Presiunea din capsula Bowman are valori de 5—10 mm Hg şi este egală cu presiunea intrarenală care se determină la om prin introducerea unui ac în parenchimul renal. Fiind în permanenţă influenţată de presiunile din interiorul căilor intrarenale şi a capilarelor peritubulare prezintă cele mai mari variaţii : hipertensiuni din interiorul căilor urinare sau cele ale sistemului venos sînt urmate de diminuarea sau chiar suprimarea filtrării la nivelul glomerulului renal.

Presiunea de filtrare (presiunea eficace de filtrare) reprezintă acea presiune care forţează lichidele să traverseze membrana glomerulară şi rezultă din interacţiunea conjugată a celor trei presiuni : capilară intraglomerulară (hidrostatică p.h), oncotică (p.o) şi din capsula Bowman (p.c).

pf = ph — (p.o. + p.c.) sau PEF = 75 — (25 + 10) = 40 mmHg.

În funcţie de aceşti parametri şi mai ales de oscilaţiile mari ale presiunii intracapilare, se apreciază că presiunea eficace de filtrare are limite cuprinse între 20—40 mm Hg, ceea ce permite o adaptare la modificările generale şi a celei din căile urinare.

Ca urmare a filtrării se formează cca 120—140 ml urină primară/min. (aproximativ 180 l/24 ore), ceea ce face ca la un adult de 70 kg lichidul extracelular să fie filtrat de 15—16 ori în decurs de 24 ore.



Scanned with OKEN Scanner

Reglarea filtrării glomerulare se efectuează atît prin mecanisme extrarenale cît mai ales prin mecanisme intrarenale (autoreglare) care-i conferă acestui organ o anumită independență hemodinamică.

— Mecanismele extrarenale sînt reprezentate de oscilațiile tensiunii arteriale sistemice, de compoziția sîngelui, de factorii hepatici, azotemie extrarenală, activitate cardiacă, factori endocrini și neurovegetativi.

— Mecanismele intrarenale realizează de fapt autoreglarea prin presiunile diferite de la nivelul subunităților funcționale ale nefronului (fig. 7.3), prin influențele reciproce dintre presiune și debit, cît și prin participarea sistemului renină — angiotensină — aldosteron și modificarea concentrației ionilor de sodiu în tubul distal.

Tulburarea filtrării glomerulare este consecința afectării factorilor care participă la acest proces și se traduce prin modificări în cantitatea și/sau calitatea urinii primare.

— Factorii care modifică gradientul de presiune hidrostatică pot acționa fie prin creșterea, fie prin scăderea presiunii de filtrare.

Prima circumstanță se întîlnește în cazul unei presiuni sistemice mari (efort, hipertensiune arterială, tratament cu corticosteroizi), după revărsări de adrenalină, prin obstacole pe venele renale, după administrări de substanțe vasodilatatoare capilaro-glomerulare (cofeină), cît și prin obstacole pe circulația peritubulară.

Scăderea presiunii de filtrare este urmarea unei tensiuni arteriale sistemice mici (hipovolemii, deshidratări, etc.), aport sanguin redus prin artera renală (tumori, tromboze, etc.), constricția arteriolelor sub acțiunea catecolaminelor (șocuri, traumatism etc.), precum și în toate situațiile în care este redus fluxul plasmatic renal.

— Presiunea coloidosmotică a sîngelui este afectată în special prin scăderea valorilor sale, situație întîlnită în toate hipoproteinemiile secundare unor pierderi excesive (hemoragii, arsuri, șocuri, sindroame de zdrobire etc.), unui aport insuficient proteic, unor deficite de sinteză (hepatite, mielom multiplu, boală canceroasă etc.), precum și după perfuzii mari cu soluții izotone de NaCl.

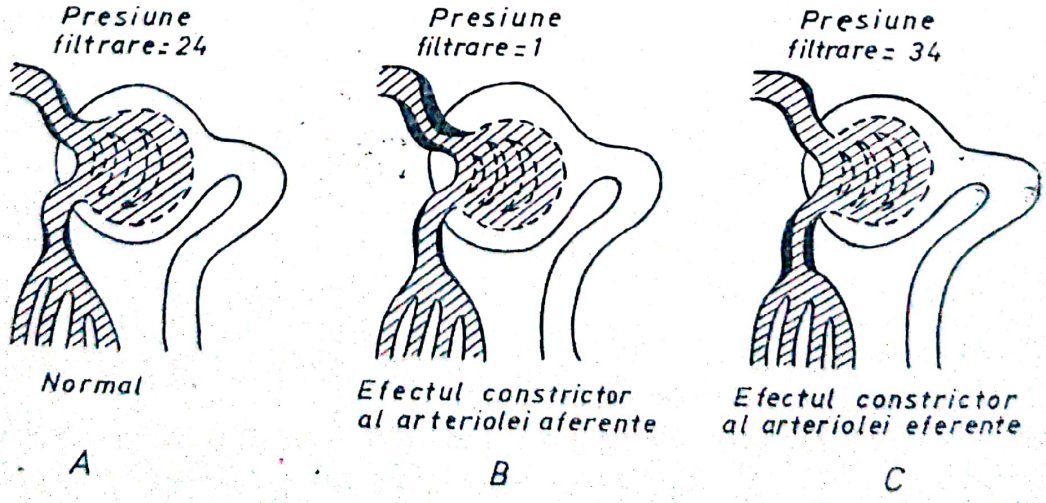


Fig. 7.3. Factorii ce influențează reglarea filtrării glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

— Presiunea din capsula Bowman poate fi influențată de existența unor obstacole pe căile inferioare urinare (tumori, calculi etc.), situație în care aceasta crește peste 15 mm Hg, fapt ce reduce presiunea eficace de filtrare și scade astfel filtratul glomerular.

— Membrana filtrantă glomerulară își modifică proprietățile morfologice în cursul nefritelor, nefrozelor, bolilor alergice, toxice etc. astfel că din semipermeabilă selectivă devină permeabilă, fapt ce permite trecerea proteinelor serice sau chiar a sîngelului (proteinurie, hematurie) (fig. 7.4); alteori (infiltrații celulare, depunere de fibrină în procesul inflamator etc.) membrana filtrantă își reduce permeabilitatea pentru apă și substanțele solvite diminuînd astfel și filtrarea glomerulară.

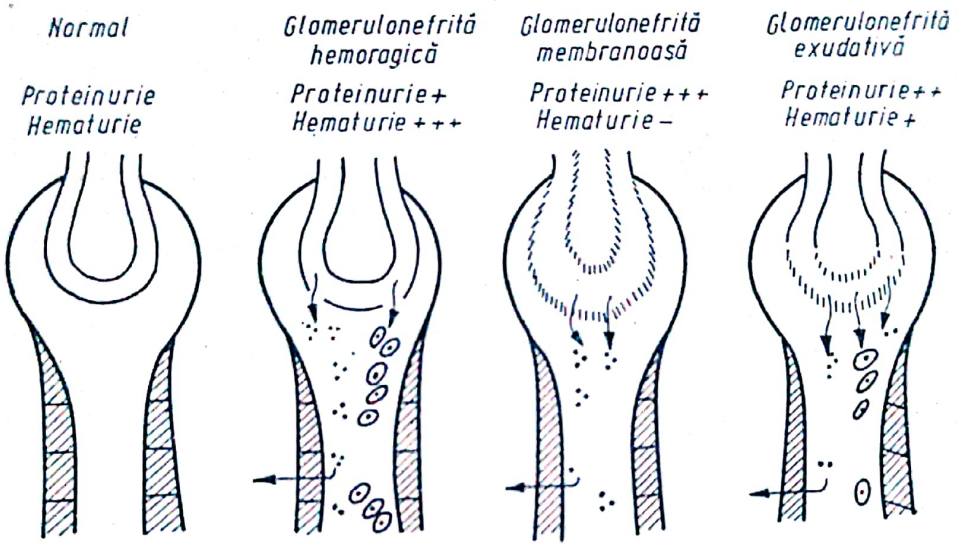


Fig. 7.4. Mecanismul de producere a proteinuriei și hematuriei în bolile glomerulare.

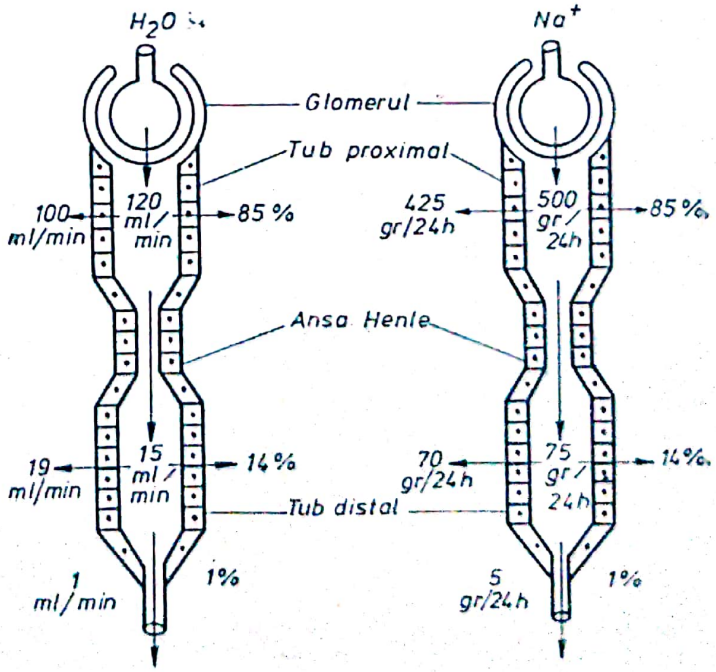


Fig. 7.5. Reabsorbția apei și a sodiului la nivelul tubului renal.

Reabsorbția și secreția tubulară. Din cei 180—200 l urină primară formați în decurs de 24 ore, rezultă 1—1,5 l urină definitivă, ca urmare a proceselor de reabsorbție și secreție petrecute la nivelul tubului urinifer.

În primul segment se reabsoarbe cea mai mare parte din filtratul glomerular : apa (reabsorbție obligatorie), Na^+ (fig. 7.5), Ca^{++}, K^+, glucoza, aminoacizii, ureea. Apa și substanțele solvite se reabsorb în proporții echivalente, iar lichidul tubular rămîne izoosmotic cu plasma. La acest nivel are loc secreția unor substanțe străine introduse în organism, cum ar fi PAH-ul, diodrastul, penicilina, P.S.P. etc.

Segmentele descendent și ascendent ale ansei Henle asigură procesul de concentrare al urinei prin procese osmotice și electrochimice (în cea mai mare parte active) pe baza unui sistem de multiplicare prin contracurent (fig. 7.6).

Tubul contort distal și tubul colector definitivează procesul de diluție și concentrare a urinei ; aici se reabsoarbe (facultativ) apa, sodiul, bicarbonații și are loc secreția H^+, K^+ și a amoniacului.

Activitatea tubulară are la bază două tipuri de mecanisme : activ (efectuat prin intervenția unor complexe procese metabolice celulare) și pasiv cu eficiență mai redusă. În funcție de comportarea față de aceste procese deosebim în constituenții urinari două grupe de substanțe : fără prag și cu prag.

Substanțele fără prag sînt reabsorbite la nivelul tubular numai într-o anumită proporție, indiferent de concentrația lor plasmatică ; cantitatea reabsorbită crește odată cu ridicarea nivelului lor plasmatic deși clearanceul lor nu se modifică : ureea (reabsorbția tubulară se efectuează în proporție de 30—70%, indiferent de filtratul glomerular), sodiul, potasiul, clorul, bicarbonații.

Substanțele cu prag sînt reabsorbite în totalitate, chiar dacă nivelul lor plasmatic este redus ; pentru cele mai multe dintre acestea, tubii au o capacitate limitată de reabsorbție : la un nivel plasmatic foarte ridicat surplusul este excretat pe cale urinară. În această categorie intră glucoza, fosfații, acidul uric, acidul ascorbic, acizii aminați etc., pentru care s-a introdus noțiunea de transport sau transfer maximal (Tm) aplicată atît reabsorbției cît și secreției tubulare active.

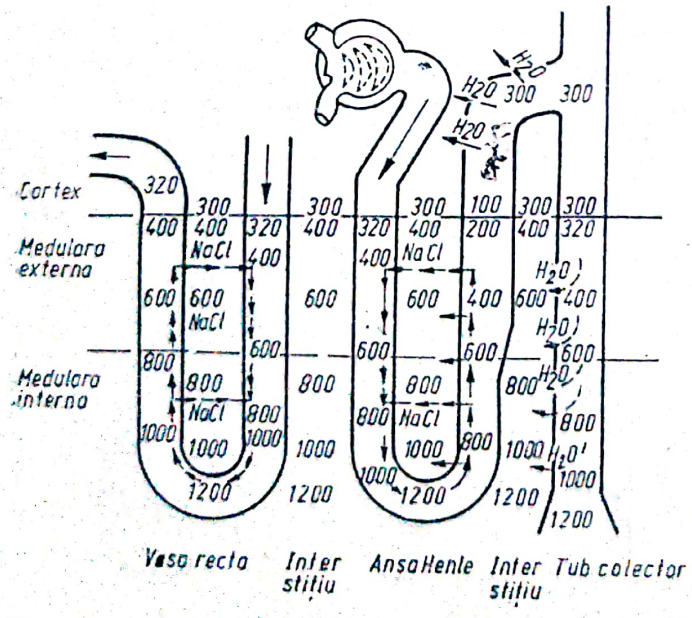


Fig. 7.6. Mecanismul concentrării urinei prin contracurent multiplicator.

Tulburările funcției tubului urinifer se referă atît la reabsorbie cît și la excreție-secreție, deși în cele mai frecvente cazuri procesele sînt asociate și în practică, uneori, destul de greu de diferențiat.

Reabsorbția apei poate fi crescută în intoxicații cu substanțe nefrotoxice (plumb, mercur, ciuperci etc.) în care

leziunile tubulare permit o retrodifuziune pasivă în spațiul peritubular cu reducerea consecutivă a volumului urinar ; scăderea reabsorbției apoase se întîlnește în diureza osmotică, diabetul insipid și diabetul nefrogen.

Reabsorbția glucozei la nivelul tubilor renali poate fi numai parțial efectuată, aceasta eliminîndu-se astfel prin urină în cazul unor regimuri alimentare glucidice excesive, în cursul sarcinii, după unele medicamente (florizină, steroizi), în diabetul pancreatic, diabetul renal, precum și o serie de tubulopatii, cum este sindromul Debre-Fanconi ș.a.

Reabsorbția sodiului este tulburată în insuficiențele renale cronice ca urmare a leziunilor ce reduc receptivitatea celulelor tubulare (nefrite care pierd sare), de asemenea în cazul unor secreții insuficiente de hormoni ai corticosuprarenalei (boala Addison).

Reabsorbția fosforului este redusă în hiperparatiroidism, diabet fosfatic, insuficiență renală cronică, hiperfuncție corticosuprarenală, sindrom Toni-Debre-Fanconi ; în toate aceste situații se constată, pe lîngă alte suferințe (rahitism vitamino-D refractar, hipo- sau hipercalciurie etc.) decalcifieri osoase, aminoacidurie, o semnificativă și crescută hiperfosfaturie.

— Reabsorbția calciului, substanță cu prag, este tulburată în toate situațiile în care calcemia depășește 11 mg%, aport excesiv, hiperparatiroidism, insuficiențe renale cronice, rahitism, osteopatii.

— Reabsorbția acizilor aminați, efectuată aproape integral la nivelul tubului proximal, poate fi redusă ca urmare a creșterii concentrației plasmatice mari a unor aminoacizi sau prin interesarea tubului (aminoaciduria renală, cistin-lizinurie, galactozurie, rahitism renal, boala Wilson), situații în care nivelul plasmatic al aminoacizilor respectivi este normal sau chiar redus. Tulburarea reabsorbției poate fi primară (cistin-lizinuria) sau secundară (galactozemia, boala lui Wilson), poate viza unul (glicocolul) sau mai mulți aminoacizi.

Tulburările secreției tubulare interesează în special ionii de potasiu și hidrogen.

Potasiul poate fi secretat în cantități reduse, datorită perturbării proceselor de schimb dintre H^+ și Na^+, dar mai ales leziunilor tubulare, acute sau cronice, cu acumulări mari ale acestui ion în sînge și hipokaliurie ; creșterile eliminărilor de K^+ prin urină se întîlnesc în hiperaldosteronism, tratamente cu corticoizi, diarei, vărsături, poliurii mari (prin administrări prelungite de diuretice), cît și într-o serie de tubulopatii.

— Ionii de hidrogen. Prin secreția tubulară a H^+ organismul se debarasează de produșii acizi rezultați din metabolism asigurînd astfel un *p*H sanguin în cadrul valorilor homeostatice ; lipsa secreției tubulare a H^+ este urmată de acumularea acestora în organism, perturbări ale metabolismului Na^+ și K^+, fosforului și mai ales a ionului amoniu, cu instalarea unei acidoze renale.

ANALIZA URINEI

Examenul de urină face parte din analizele indispensabile de laborator ce pot furniza date nu numai asupra stării funcționale a rinichilor, dar și asupra homeostaziei organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Recoltarea urinei : în vederea efectuării unui examen de urină este necesar ca aceasta să fie corect recoltată şi conservată. De regulă, sumarul se efectuează pe urina de dimineaţă recoltată într-un vas curat, la bărbaţi — în special cei în vîrstă — în ortostatism, la femei după o bună toaletă vaginală. Recoltarea urinei prin sondaj se va face numai în cazuri de strictă necesitate (adenom de prostată etc.) şi în condiţii de perfectă sterilitate. Analiza se poate efectua şi pe urina colectată 24 ore, în care caz este necesar să se adauge un conservant (timol 1—2 gr, cloroform sau xilen 5—10 ml) ; se evită utilizarea cloroformului dacă se determina glicozuria sau acetonuria.

Volumul urinar are limite destul de largi în funcţie de vîrstă, aportul de lichide, activitatea fizică, temperatura mediului ambiant etc., fiind maxim între orele 15—18 şi minim între 3—6 dimineaţa ; volumul poate suferi următoarele modificări :

— poliuria — creşterea cantităţii de urină peste 2000 cc/24 ore — poate fi fiziologică — după ingestii mari de lichide, emoţii, frig, unele alimente etc. — sau patologică în insuficienţa renală cronică (stadiul de compensare), insuficienţa renală acută (faza de reluare a diurezei), diabet zaharat, diabet insipid, hipercalciurie, convalescenţa unor boli infecţioase, administrări de medicamente (cofeină, diuretice etc.) sau „reflexă“ (colică nefretică, criză de angor pectoris, criză epileptică etc.).

— oliguria sau oligo-anuria — reducerea cantităţii de urină sub 600 cc respectiv pînă la suprimarea secreţiei acesteia — se întîlneşte în deshidratări, hipotensiune, hemoragii mari, decompensare cardiacă, insuficienţe renale acute (faza timpurie), obstrucţii ale căilor urinare, traumatisme puternice, dureri etc.

Culoarea. Datorită prezenţei urocromilor, urina normală prezintă o culoare galben-deschisă, care poate suferi multe modificări : incoloră sau aproape incoloră în diabetul insipid, diabetul zaharat, scleroză renală, faza poliurică a insuficienţei renale acute ; galben-închis după afecţiuni febrile acute, sau transpiraţii profunde : galben-verzui în afecţiune hepato-colecistice ; roşu-brun în prezenţa eritrocitelor, hemoglobinei, methemoglobinei sau a mioglobinei, după ingestia de medicamente (amidopirina), coloranţi (azot sau fenolftaleină) ; brun-închis în alcaptonurie, melanosarcoame sau ictere ; albastru după ingestie de albastru de metilen ; etc.

Mirosul : urina proaspătă este uşor aromatică ; mirosul său se modifică după ingestie de cafea, timol, cît prin eliminarea unor produşi ca hidrogen sulfurat etc.

Densitatea urinară are valori dependente atît de factorii fiziologici cît şi patologici, fiind invers proporţională cu volumul ; limitele normale sînt cuprinse între 1005—1030 — normostenurie — cu mari variaţii fiziologice şi patologice (fig. 7.7).

Densitatea urinară se poate uşor determina în practica spitalicească şi ambulatorie cu ajutorul urodensimetrului făcîndu-se o serie de corecţii în funcţie de presiunea atmosferică, temperatura mediului ambiant, albuminurie şi glicozurie.

Tulburările densităţii urinare se traduc prin :

— Hipostenurie (diureză apoasă) caracterizată prin elaborarea unei urini cu o concentraţie mai mică decît a plasmei (300 mOsm) aşa cum

Scanned with OKEN Scanner

se întîlneşte în hiperhidratări, diabet insipid, insuficienţă renală acută (reluarea diurezei), insuficienţă renală cronică (faza compensată) ;

— izostenuria caracterizată printr-o urină a cărei concentraţie este egală cu osmolaritatea plasmei, întîlnită în insuficienţă renală cronică ;

— hiperstenuria caracterizată prin elaborarea unei urini cu o concentraţie foarte mare, peste 1035, întîlnită în deshidratări, diabet zaharat, după administrări de substanţe de contrast, hipercalcemii.

Reacţia urinei (*p*H-ul) se determină pe urina proaspătă care are în general o reacţie acidă, 5,2—7,0.

Pentru necesităţile practice curente *p*H-ul urinar se apreciază cu ajutorul hîrtiei indicatoare ; în cazul unei explorări mai profunde se poate determina aciditatea titrabilă cu ajutorul NaOH n/10 în prezenţa fenosulfonftaleinei ; valori normale 11,7 ± 4,8%.

Acest parametru variază în limite destul de mari, în funcţie de regimul alimentar (alimentaţia carnată scade *p*H-ul pe cînd cea vegetariană îl creşte), de timpul în care se recoltează urina (dimineaţa este mai acidă), de modul de recoltare etc. În condiţii patologice *p*H-ul urinar se modifică în cursul diabetului, insu-

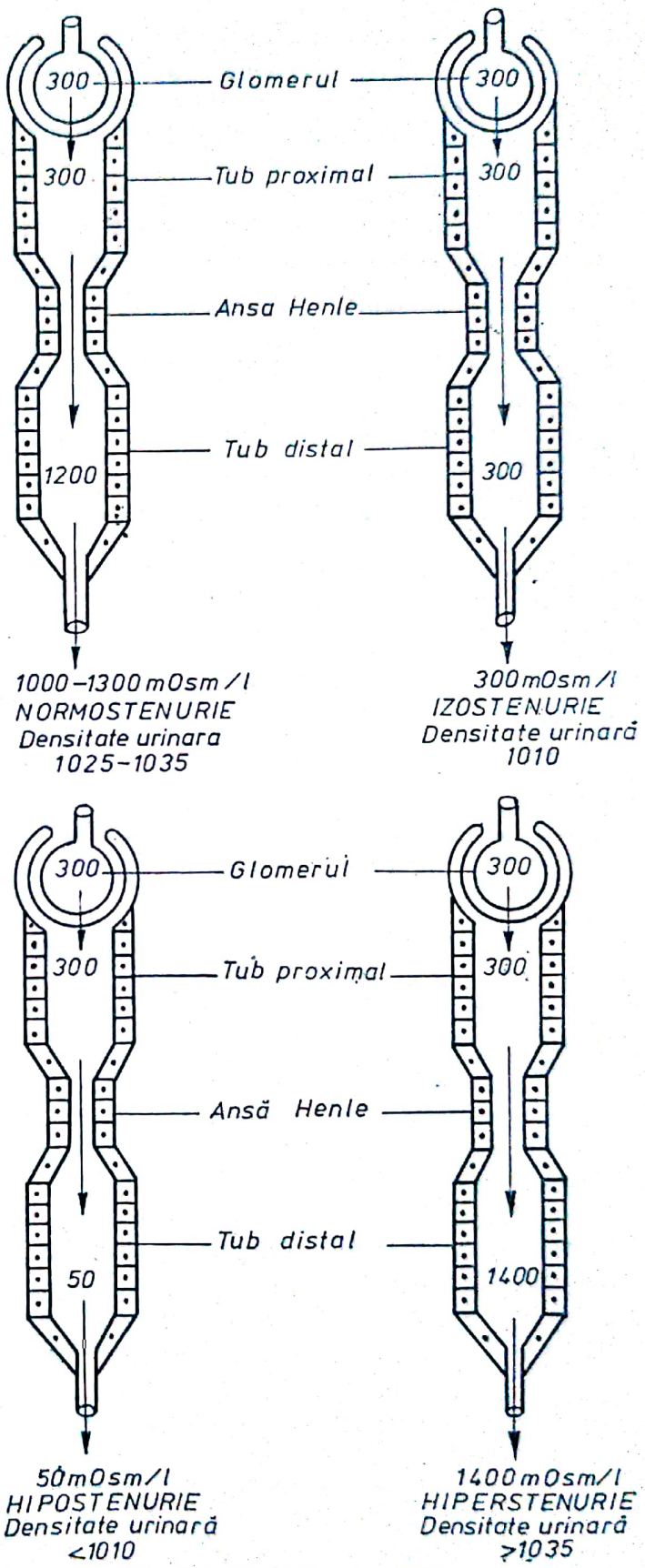


Fig. 7.7. Variaţia densităţii urinare.

Scanned with OKEN Scanner

ficienței renale grave (cînd devine puternic acid), precum și în infecții urinare, hiperaldosteronism, după vărsături, în perioadele de reabsorbție a edemelor (cînd devine alcalină).

Constituenții urinei. Corpii azotați (tabel VII.1).

Tabelul nr. VII.1

Principalii corpi azotați ai urinei

Denumirea substanței	exprimat în g%	exprimat în N urinar	
		g %	%
Uree	20(15—35)		85—88
Acid uric	0,7(0,5—1)		1—2
Creatinină	1(0,75—2)		
Aminoacizi*	1—2	0,117±0,048	1—2
Amoniac		0,3—1,2	
Proteine	0,02—0,03		
Acid hipuric*	0,7(0,1—1,0)		
Catecolamine*	0,119±0,073		
Colină*	0,001—0,01		
Acid glicuronic*	0,2—1		
Azot total*	0,13—0,45 g/kg		

* = valori pe 24h.

— Ureea constituie aproximativ jumătate din solidele dizolvate în urină (15—25 g în 24 ore), excreția sa fiind direct legată de rația de proteine alimentare. Cantitatea de uree urinară crește după regimuri hiperproteice și în cursul bolilor însoțite de hipercatabolism și scade în insficiența renală, afecțiuni hepatice, sarcină, anabolism.

— Acidul uric are valori normale cuprinse între 30—80 mg/24 ore fiind în funcție de vîrstă, regim alimentar, factori patologici (renali, extrarenali).

— Creatinina este o constantă urinară remarcabilă (1,0—1,8 g în 24 ore) raportată pe kg corp/zi (20—26 mg/kg/zi la bărbat și 14—22 mg/kg/corp/zi la femeie); excreția sa este scăzută în hipertiroidism, tratamente cu testosteron, caşexie, scleroză renală etc.; creșteri se întîlnesc în hipercorticism, acromegalie, sindrom Cushing.

— Aminoacizii urinari au valori normale 1—2 g/24 ore; cantități crescute se întîlnesc în insuficiențele hepatice grave, în mielom, sindrom nefrotic, sindromul Fanconi, precum și în intoxicații cu metale grele, cloroform, tetraclorură de carbon etc.; o serie de aminoacidurii caracteristice pentru anumiți aminoacizi se întîlnesc în bolile metabolice și în diferite tubulopatii; variațiile celorlalți componenți azotați ai urinei sînt mai rar utilizate în explorarea clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Analiza urinei mai cuprinde determinarea următorilor produși :

— Urobilinogenul (normal 1—4 mg/24 ore) își are originea în circuitul bilirubinei, întîlnindu-se creșteri în hiperproducție biliară prin hemoliza exagerată, leziuni ale celulelor hepatice, infecții biliare, icter obstructiv.

— Corpii cetonici se întîlnesc cel mai frecvent ca expresie a tulburărilor metabolismului lipidic din diabetul zaharat.

— Catecolaminele (valori normale 50—60 μg/24 ore) sînt crescute în special în feocromocitom.

Electroliții urinari (tabel VII.2).

— Natriuria variază considerabil cu alimentația (90—95% din sodiul ingerat trece în urină) ; valori ridicate se întîlnesc în regimurile hipersodate, în insuficiența suprarenală, nefropatii tubulare sau interstițiale, administrări de diuretice etc., iar scăderi în regimurile hiposaline (după 2—4 zile de la suprimarea sării), prin pierderi extrarenale (predominent digestice), sub acțiunea hormonilor steroizi (stress, Cushing, terapeutic).

Tabelul nr. VII.2

Valorile normale ale electroliților urinari. (valori orientative)

	Electrolitul	mEq/l	g%
cationi	Na^+	110—180	2,5—7,8
	K^+	35—55	1,30—2,00
	Ca^{++}	7—10	0,14—0,20
	Mg^{++}	7—8	0,08—0,15
anioni	Cl^-	110—180	3,5—6,5
	PO_4^{--}	25—30	1,20—1,50
	SO_4^{--}	20—30	0,9—1,5

— Potasiul urinar este de asemenea influențat de alimentație ; scade în unele glomerulonefrite, pielonefrite, uremie extrarenală, diaree, boala Addison și crește în hiperaldosteronism, nefropatii tubulare, administrări prelungite de diuretice etc.

— Calciuria prezintă variații care țin de regimul alimentar, gradul absorbției intestinale, activitatea paratiroidei, a țesuturilor dure, fiind redusă în insuficiențe renale avansate, anumite osteopatii, hipoparatiroidie ; creșteri se întîlnesc în hiperparatiroidism, osteoporoze, metastaze osoase, acidoze tubulare, intoxicații cu vitamina D, hipercalcemie idiopatică.

— Oxalații (normal cca 30 mg/24 ore) cresc după alimentații bogate în săruri oxalice și în (micro) litiaza urinară.

Enzimele și izoenzimele la nivelul urinei (tabel VII.3) se bucură din ce în ce mai mult de aprecieri în diagnosticul unor boli renale și

Tabelul nr. VII.3

Enzime și izoenzime urinare

1. Oxidoreductaze: lactic/dehidrogenază (LDH) cu izoenzimele LDH_1, LDH_2, LDH_3, LDH_4, LDH_5, izocitric-dehidrogenază, malic-dehidrogenază, glutamic-dehidrogenază, catalază, diamino-oxidaze (histaminază, cadaverază).
2. Transferaze: aminotransferaze (G.O.T., G.P.T.), ribonuclează.
3. Hidrolaze: proteaze (uropepsinogen cu izoenzimele, I, II), urokinază, peptidaze (leucinaminopeptidază, cistinaminopeptidaze cu izoenzimele I, II,), amilaze (cu izoenzimele tip II S și P), sulfataze (cu izoenzimele arysulfatază A și B).
4. Liaze: hialuronidază, aldolază.

Scanned with OKEN Scanner

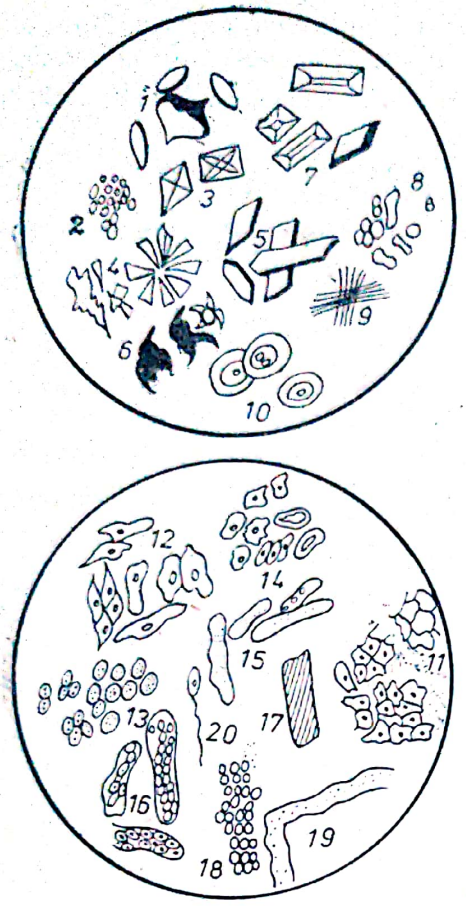


Fig. 7.8. Sediment organizat și neorganizat :

Sediment neorganizat : 1. Acid uric ; 2. Urat de sodiu ; 3. Oxalat de calciu ; 4. Fosfați de Ca. 5. Acid hipuric ; 6. Urat de amoniu ; 7. Fosfat amoniaco-magnezian ; 8. Carbonat de calciu ; 9. Tirozină ; 10. Leucină. *Sediment organizat :* 11. Epitelii vaginale ; 12. Epitelii din bazinet ; 13. Leucocite ; 14. Hematii ; 15. Cilindrii hialini ; 16. Cilindrii granuloși ; 17. Cilindrii ciroși ; 18. Cilindrii grăsoși ; 19. Cilindroizi ; 20. Spermatozoizi.

extrarenale ; dintre acestea sînt folosite fosfatazele, leucinaminopeptidaza, o serie de proteaze, iar dintre oxidoreductaze mai ales lacticodehidrogeneza.

Sedimentul urinar se obține prin centrifugarea urinei de dimineața, la turații de 3—4000 ture/min. timp de 5 minute ; după înlăturarea supernatantului sedimentul este aplicat pe o lamă, acoperit cu o lamelă și citit la microscop.

Sedimentul urinar se clasifică în neorganizat și organizat (fig. 7.8).

Sedimentul neorganizat se formează în urma separării unor substanțe, sub formă cristalină sau amorfă, în funcție de reacția urinei și alimentației. Din urina acidă se separă acidul uric, urații amorfi și cristalele de oxalat, iar din cea alcalină se separă fosfații amorfi împreună cu cristalele de fosfați.

Sedimentul organizat cuprinde diverse elemente și formațiuni celulare.

— Celulele epiteliale au un interes diagnostic limitat.

— Leucocitele se găsesc în număr de 1—3 pe cîmpul microscopic sau 100—200 ml/min. ; prezența lor în număr mai mare — uneori o adevărată piurie — se întîlnește în infecții urinare acute, TBC urinar și o serie de procese degenerative ale aparatului urinar. Leucocitele mari, cu granulații animate de mișcări browniene (celule Sternheimer) se întîlnesc în majoritatea infecțiilor renoureterale ; de regulă, prezența leucocitelor în număr mare constituie un indicator al infecției la nivelul rinichilor sau căilor urinare.

— Eritrocitele pot fi identificate după mărime, conturul dublu și absența granulocitelor ; ele pot fi intacte sau deformate.

Prezența eritrocitelor în sumar — mai mult de 3 pe cîmpul microscopic — este în general expresia unei afectări predominente la nivelul glomerular, dar nu se poate stabili o corelație între numărul acestora și gradul leziunii ; se mai întîlnesc în (micro) litiaze, tumori, procese inflamatorii ale aparatului urinar, cît și într-o serie de boli generale.

— Cilindrii sînt formațiuni proteice rezultate în urma precipitării și mulării unor produse organice în tubii distali sau colectori, în cursul unor afecțiuni renale. După natura materialului organic urinar care a coagulat și precipitat în tubii urinari, cilindrii pot fi celulari și acelulari.

Scanned with OKEN Scanner

a) Cilindrii celulari

— hematici sau eritrocitari, apar, după eforturi mari sau, cel mai frecvent, ca urmare a unor leziuni glomerulare (glomerulonefrite acute și cronice) ;

— leucocitari (însoțitori ai leucocituriilor), se formează în cursul infecțiilor intrarenale (pielonefrite, glomerulonefrite, TBC) ;

— epiteliali, apar în afecțiuni tubulare, toxice și infecțioase (pielonefrită, afecțiuni septice acute, intoxicații cu substanțe nefrotoxice).

b) Cilindrii acelulari au o structură nedefinită, se formează prin precipitarea la nivelul tubilor renali, a proteinelor solubile în urină (albumină, hemoglobină, mioglobină, substanțe proteice degenerate) sau a grăsimilor ;

— hialini, se întîlnesc în boli febrile, glomerulonefrite, stază sanguină renală etc. ;

— granuloși, se întîlnesc în nefropatiile acute și cronice, dar au fost constatați și la persoane sănătoase ;

— grăsoși, conțin lipoizi precipitați și se formează în glomerulonefroze ;

— pigmentari, sînt precipitate de hemoglobină, mioglobină sau bilirubină eliminate în cantități anormale prin urină.

Aprecierea elementelor celulare din sediment poate fi făcută și prin numărarea lor (tabelul VII.4).

Tabelul nr. VII.4

Elemente celulare în sedimentul urinar

Elemente	Metoda		
	Addis ml/min.	Hamburger ml/min.	Stansfield-Webb. mm.c
Nr. leucocite	0—2780	0—2000	0—10
Nr. hematii	0—1390	0—1000	0—10
Nr. cilindri	0	0	0

Pentru efectuarea uneia din aceste probe se prelevă urina pe o durată precis delimitată (180 min., de ex.), iar numărul de elemente se raportează la ml și min.

Creșterea semnificativă a eritrocitelor orientează spre o afecțiune predominent glomerulară, în timp ce creșterea leucocitelor spre un proces infecțios renal sau urinar, pielonefrite și tuberculoza aparatului urinar.

La nivelul urinei mai pot fi puse în evidență alte elemente sau produse :

— Limfa (cheiluria), care conferă urinei un aspect lactescent, se întîlnește în tumori ale aparatului urinar și în toate bolile ce pot interesa un vas limfatic.

— Săruri, celule tumorale, mucină, trichomonas, ouă de paraziți, bacterii etc.

Scanned with OKEN Scanner

Prezența sîngelui în urină (hematuria) poate fi microscopică sau macroscopică ; în ultima situație sînt necesare explorări complexe urinare, renale și extrarenale.

De un real folos pentru un diagnostic orientativ este proba celor trei pahare. Bolnavul urinează succesiv în trei vase de sticlă. Prezența hematuriei în toate cele trei vase indică o origine renală, subrenală pînă la nivelul vezicii urinare, sau o cauză generală (hematuria totală) ; prezența hematuriei numai în primul vas, din primul jet urinar, indică o origine uretroprostatică (hematurie inițială) ; o hematurie în ultimul vas (postmicțională) denotă o origine cervicovezicală.

Proteinuria — se întîlnește într-o serie de nefropatii și este un indicator al unor suferințe renale (în special glomerulare) și extrarenale.

În mod normal urina conține cantități infime de proteine, nedozabile prin metodele uzuale ; cu metode speciale s-a pus în evidență o proteinurie fiziologică de 25—80 mg/24 ore ; apariția în urină a unei cantități de proteine de peste 80—100 mg/24 ore este considerată patologică.

Din punctul de vedere al mecanismelor fiziopatologice de apariție a proteinuriei, acesta poate fi : prerenal, renal sau postrenal (tabel VII.5 și fig. 7.4).

Determinarea proteinuriei se efectuează din urina emisă spontan sau pe 24 ore, din urina de zi sau de noapte, în condiții de efort sau repaos, în clinostatism sau ortostatism, prin reacții de precipitare, colorimetric, electroforetic, imunoelectroforetic și cromatografic.

DETERMINĂRI UMORALE

Explorarea activității funcționale a rinichiului se poate aprecia indirect prin determinarea unora din parametrii umorali în menținerea cărora participarea rinichiului este obligatorie. Abaterile de la valorile medii ale acestor constante reprezintă criterii utile în evaluarea gradului de insuficiență renală, a diagnosticului și prognosticului diverselor nefropatii.

Azotul total neproteic al plasmei, azotul care se poate determina după precipitarea proteinelor, este format în cea mai mare parte din uree, precum și din creatinină, creatină, acid uric, acizi aminați, polipeptide derivați ai compușilor aromatici (tabel VII.6).

Ureea plasmatică (valori normale 20—50 mg%) este dependentă de proteinele alimentare ingerate, de catabolismul proteic endogen, de diureză și de capacitatea funcțională a rinichiului. Semnificația sa trebuie interpretată în contextul clinic și al celorlalte date de laborator, cît și legat de posibila apariție a unei „azotemii extrarenale" prin deshidratări, diarei, vărsături, hemoragii, febră. distrugeri tisulare mari, carențe clorurate, dezechilibre acido-bazice etc.

O importanță deosebită pentru organism are echilibrul între cantitatea de uree oferită spre eliminare (deci aportul proteic endogen + rezultatul catabolismului proteic endogen) și ureea excretată prin rinichi ; rinichiul sănătos realizează acest echilibru în condiții perfecte (fig. nr. 7.9).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VII.5

Clasificarea fiziopatologică a proteinuriilor

Origine		Mecanism	Etiologie
Prerenală		Greutate moleculară mică a proteinelor	— mielomul multiplu, leucemiile, procese tumorale, hemoglobinurie, mioglobinurie, protamine, histamine.
		Hiperproteinemie	— perfuzia de proteine omologe, ingestia de proteine heterologe.
Renală	Glomerulară	Creşterea permeabilităţii membranei glomerulare prin mecanisme autoimune sau/şi infecţioase	— glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, glomerulonefrozele (lipoidică, amiloidă), glomeruloscleroză diabetică, periarterită nodoasă, seroterapie (boala serului), vaccinări, medicamente
		Hipoxie renală	— proteinurie de efort, vasoconstricţia capilarelor glomerulare
		Staza sanguină renală	— proteinuria ortostatică, tromboza sau compresiunea pe venele renale şi vena cavă inferioară, insuficienţa cardiacă dreaptă sau globală, sarcina
	Tubulară	Reabsorbţia redusă prin tubulopatii toxice şi microbiene	— intoxicaţii cu substanţe toxice, nefrotoxice minerale, organice, bacteriene (exogene şi endogene).
		Deficienţe congenitale	— sindromul Toni-Debré-Fanconi, boala Willson, galactozemia, boala Hartnup
Postrenală		Sîngerarea căilor urinare extra renale sau ale organelor din vecinătate.	— calculoză, TBC, tumori, traumatisme urogenitale.
		Infecţii urinare, secreţii ale glandelor genitale la bărbaţi.	— pielită, cistită, prostatită, uretrită — mucină, secreţie spermatică

Tabelul nr. VII.6

Concentraţia principalelor substanţe azotate în ser

Substanţele azotate în ser	Concentraţia serică în mg %	
	Exprimat în azot	Exprimat în substanţa respectivă
N neproteic total	32±7	—
N ureic	15±3,2	27±13
N rezidual	18,4	
Acid uric		4(2—6)
Creatinină		0,6—1,3
N polipeptidic	1,5—3	
N aminat	3,5—10	

Scanned with OKEN Scanner

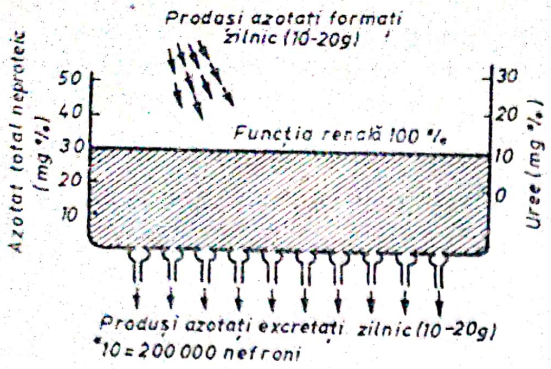


Fig. 7.9. Relația dintre numărul de nefroni intacți, azotemie și produșii azotați excretați la sănătoși.

Într-o fază nu prea avansată a insuficienței renale se menține încă echilibrul între aport și eliminare, dar numai cu condiția creșterii ureei sanguine peste valori normale. În acest caz avem de-a face cu o insuficiență renală cu retenție compensatorie, ureea sanguină avînd valori patologice, dar fixe, pentru un raport proteic determinat. Într-o fază mai înaintată eliminarea ureei este în mod constant inferioară cantității oferite spre eliminare și ureea sanguină crește treptat; în acest caz avem de-a face cu o insuficiență renală decompensată (fig. 7.10).

Între nivelul ureei sanguine și gradul atingerii renale poate fi stabilită o oarecare corelație, admițîndu-se creșteri plasmatice ale acesteia numai în cazul unei reduceri cu 50% a numărului de nefroni; de asemenea s-au stabilit o serie de corelații între activitatea rinichiului, pe de o parte, și valoarea azotului total plasmatic și a celui excretat, pe de altă parte (fig. 7.11).

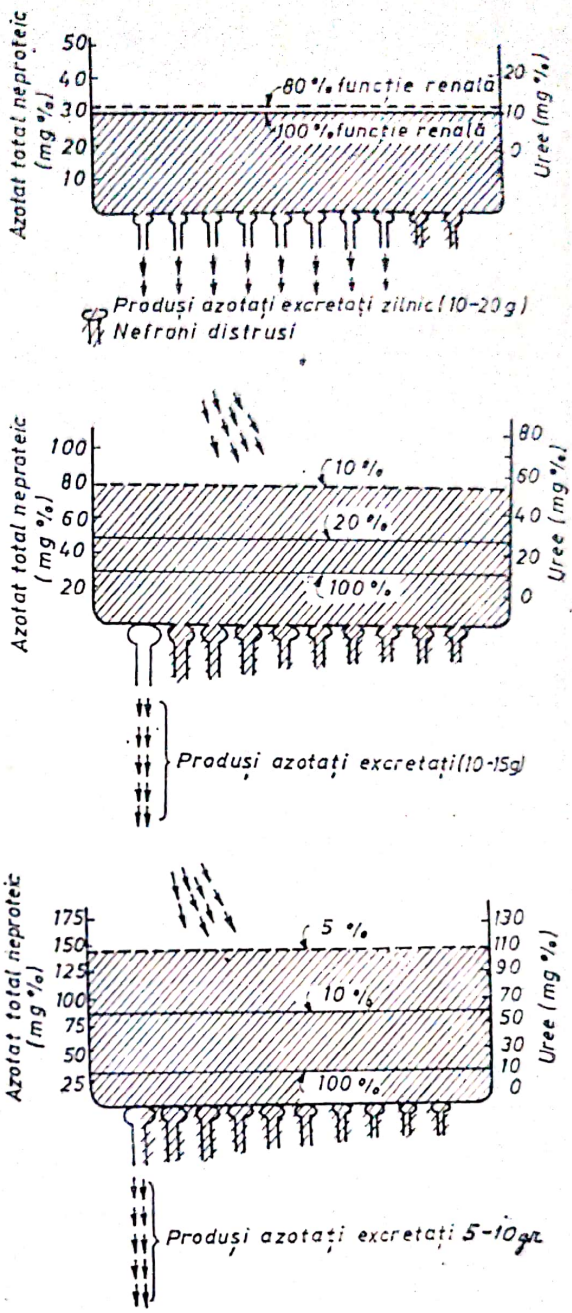


Fig. 7.10. Relația dintre numărul de nefroni intacți, azotemie și produșii azotați excretați în diverse grade de insuficiență renală.

— Creatinina (valori normale 0,6—1,3 mg%) ocupă un rol important în explorarea eficienței funcției renale, deoarece retenția ei în organism nu este influențată de aportul alimentar protidic, diureză sau efort muscular; dacă nivelul său seric nu-i prea ridicat, creatinina se elimină în totalitate prin filtrare glomerulară, clearanceul ei exprimînd de fapt filtratul glomerular. Creșteri semnificative ale acestui catabolit se întîlnesc în cursul bolilor de rinichi, acute sau cronice, cu afectarea filtrării glomerulare, în distrofii musculare, caşexii, tumori maligne; se

Scanned with OKEN Scanner

apreciază că peste 5 mg% avem de-a face cu o insuficiență renală gravă.

— Acidul uric, substanță de deșeu a catabolismului nucleoprotidic (valori serice normale 2—5 mg%, este filtrat glomerular, reabsorbit și secretat tubular ; în insuficiența renală este reținut în organism și uricemia poate atinge sau chiar trece de 10 mg%. Creșteri ale acidului uric se mai întîlnesc în gută, leucemii, anemie Biermeriană etc.

— Aminoacizii și polipeptidele cresc în sînge în mod inconstant.

— O serie de produse toxice, rezultate din putrefacția intestinală — fenoli, acizi guaninici etc. — prezintă valori constant crescute în insuficiența renală și stau la baza numeroaselor semne clinice întîlnite în faza terminală a acesteia.

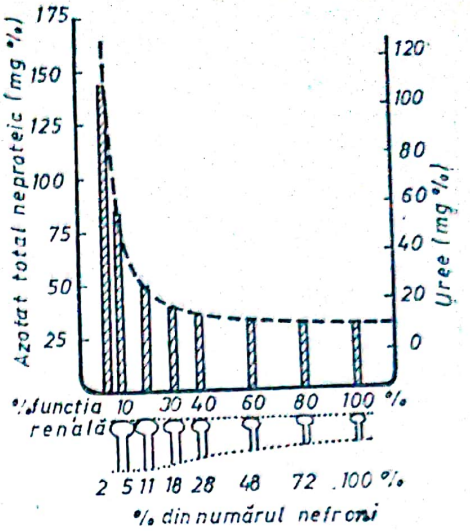


Fig. 7.11. Relația dintre concentrația ureei serice și funcția renală.

Echilibrul hidroelectrolitic este de un interes major pentru evaluarea eficienței rinichilor în menținerea izotoniei, izohidriei și izoosmiei organismului.

Explorarea acestora se efectuează prin determinarea electroliților sanguini și urinari și mai rar a spațiilor hidrice (vezi și capitolul „Explorarea echilibrului hidroelectrolitic").

În cursul insuficienței renale se pot întîlni următoarele forme de tulburări hidroelectrolitice :

— Hiponatremia prin depleție (reabsorbția deficitară a natriului în cursul diurezei osmotice, vărsături, diarei, regim desodat), prin diluție (retenție mai importantă de apă decît de sodiu) și prin „afectarea celulară" (sick-cell) ca în acidoze.

— Hiperkaliemia, mai frecvent în insuficiența renală acută, consecință a hipercatabolismului, a distrugerilor tisulare, incapacității de eliminare a K pe cale urinară (oligo-anurie), acidozei, leziunilor tubulare etc., circumstanțe în care valorile potasiului seric pot depăși 6 mEq/litru.

— Hipocalcemia interesează atît calciul total, cît și pe cel ionizat, fiind de regulă asociată cu hiperfosfatemie și hipermagneziemie și dereglări secundare ale glandei paratiroide.

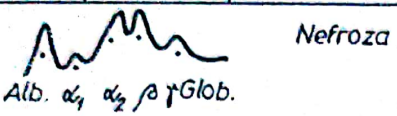
— Clorul poate avea valori scăzute în situații identice celor descrise la hiponatriemie, în cursul alcalozelor metabolice cu hipokaliemie, în acidoza metabolică renală predominant glomerulară, sau valori crescute în acidoza metabolică renală predominent tubulară.

Echilibrul acido-bazic constituie un indicator prețios în evaluarea insuficienței renale care se însoțește aproape constant de un anumit grad de acidoză realizată prin participarea mai multor factori.

Acidoza renală modifică în special coloana anionilor, traducîndu-se prin diminuarea bicarbonaților, creșterea sulfaților, fosfaților și clorului, ultimul fiind considerat un indicator al gradului atingerii tubulare. În

Scanned with OKEN Scanner

Proteine totale	g/100 ml ser	% din proteine totale
Proteine	5,5	100
Albumine	1,4	25,2
α_1-globuline	0,3	6,5
α_2-globuline	1,7	30,2
β-globuline	1,4	26
γ-globuline	0,7	12,1



Fracțiunile proteice în nefroză.

instalarea acidozei renale trebuie luată în considerare și diminuarea filtratului glomerular care permite o retenție mai mare a sulfaților și fosfaților la nivelul plasmei (anioni excretați prin filtrare glomerulară). Acidoza renală caracterizată printr-o mare stabilitate, însoțește în general nefropatiile tubulare cronice în care se constată o hipercloremie, scăderea nivelului bicarbonaților plasmatici (sub 15 mEq/litru) și a *p*H-ului plasmatic ; *p*H-ul urinar rămîne fie alcalin, fie ușor acid, urina avînd o aciditate titrabilă scăzută, un nivel redus al amoniacului, cantități însemnate de bicarbonați și o excreție diminuată a ionilor H^+.

Proteinele plasmatice pot de asemenea oferi o serie de date utile în cazul unei nefropatii. În acest scop se determină proteinele totale, albuminele, globulinele, fracțiunile electroforetice sau imunoelectroforetice. În sindromul nefrotic se constată hipoalbuminemie, hiper α_2 și β globulinemie ; în glomerulonefritele cronice cresc α_2 și γ globulinele ; în pielonefrite cronice se întîlnesc hipergamaglobulinemii etc.

Lipidele, în special colosterolul, prezintă interes în cursul sindromului nefrotic cînd se constată valori ridicate (peste 300 mg%) asociate cu ruperea raportului colesterol total/colesterol esterificat și cantități crescute (inconstant) de fosfolipide sau acizi grași liberi.

MECANISMELE FUNCȚIONALE RENALE

Explorarea mecanismelor cu ajutorul cărora rinichiul participă la menținerea constantelor homeostatice adaptîndu-se la nenumărate solicitări impuse organismului se efectuează cu ajutorul clearance-urilor renale și a unor probe ce se adresează predominent activității tubulare (reabsorbție, secreție, excreție, diluție-concentrație). Completarea explorării mecanismelor funcționale se face prin urografie, nefrogramă izotopică, renoscintigrafie, arteriografie, ecografie ș.a.

CLEARANCE-URILE RENALE

Clearance-ul reprezintă numărul de ml de plasmă epurați de o anumită substanță în unitatea de timp. Deși utilizată în special cu referire la rinichi, noțiunea are în prezent o sferă mult mai largă, epurarea plasmei putînd fi efectuată, pentru diverse substanțe și de alte organe : ficat, tiroidă, măduva hematoformatoare etc.

Scanned with OKEN Scanner

Clearance-ul unei substanțe (x) se calculează prin produsul dintre volumul urinar pe minut și concentrația urinară a substanței (x), împărțit la concentrația plasmatică a aceleiași substanțe, conform formulei :

$$Cx \times \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

în care C = clearance-ul (ml/min.) ;
V = volumul urinar (ml/min.) ;
U = concentrația urinară a substanței (x (mg/ml) ;
P = concentrația plasmatică a substanței x (mg/ml) ;
pentru calcul cifra reală rezultă din formula :

$$\frac{UV \times 100}{P \text{ (mgr\%)}}$$

Efectuarea unui clearance necesită respectarea cu rigurozitate a condițiilor de prelevare a urinei, a unei perfuzii adecvate din substanța x pe care o administrăm bolnavului (pentru a asigura o concentrație cît mai constantă a acesteia la nivelul plasmei), precum și executarea corectă a determinărilor de laborator.

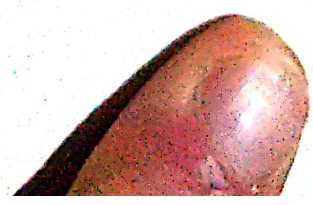
Una din problemele cu care se confruntă practicianul în explorarea renală este recoltarea urinei, valoarea oricărui rezultat fiind influențată de debitul urinar al bolnavului.

La femei se poate asigura o prelevare satisfăcătoare prin micțiune ; la bărbați, în special la cei în vîrstă, se constată deseori un rezidiu vezical după micțiune, fapt ce a impus obligativitatea cateterismului vezical. Avînd în vedere însă riscurile ce decurg din această manoperă (și în special cele infecțioase) se recomandă ca acesta să se efectueze numai la persoanele în vîrstă, luîndu-se riguroase măsuri de sterilitate și solicitînd de regulă participarea unui urolog. Pentru ca golirea vezicii să fie completă, deseori se efectuează insuflarea vezicii cu puțin aer, după care se face spălarea cu 25—30 cc ser fiziologic.

Eșantioanele de urină se pot recolta după hidratare la intervale scurte (30—60 min.) sau fără hidratare, la intervale mai mari.

În prima variantă bolnavul, care se află la pat, își golește complet vezica urinară ; i se dă să ingere 400—500 cc lichid (apă sau ceai ușor îndulcit) și se notează exact ora cînd a terminat de băut. După 60 minute se recoltează prima probă de urină și o probă de sînge, după încă o oră se recoltează cea de-a doua probă de urină ; în cazul în care diureza este sub 1 ml/min. sau peste 5 ml/min. se impune repetarea probei în ziua următoare.

În cea de-a doua variantă bolnavul colectează urina pe o perioadă mai lungă, de preferat 24 ore ; în practică această probă dă rezultate satisfăcătoare dacă aportul de lichid este suficient (2500—3000 cc în 24 ore), dacă se poate colecta corect întreaga cantitate de urină, dacă bolnavul nu este febril, dacă se evită transpirațiile mari. Eșantioanele de urină ale diurezei se amestecă, se măsoară volumul total și din acest amestec se fac determinările de laborator ; la sfîrșitul celor 24 ore se prelevează o probă de sînge.



Scanned with OKEN Scanner

Volumul total se raportează la minut (prin împărțirea la 1440') după care calculul clearance-ului se efectuează conform formulei prezentate mai sus. Deși avantajoasă prin simplitatea ei, ultima variantă de determinare poate expune la erori (care sînt reduse la bolnavii internați) dacă nu există o perfectă cooperare a bolnavului, dacă nu s-a recoltat corect întreaga cantitate de urină, dacă au existat pierderi (în special în timpul scaunului), dacă bolnavul a primit anumite medicamente etc.

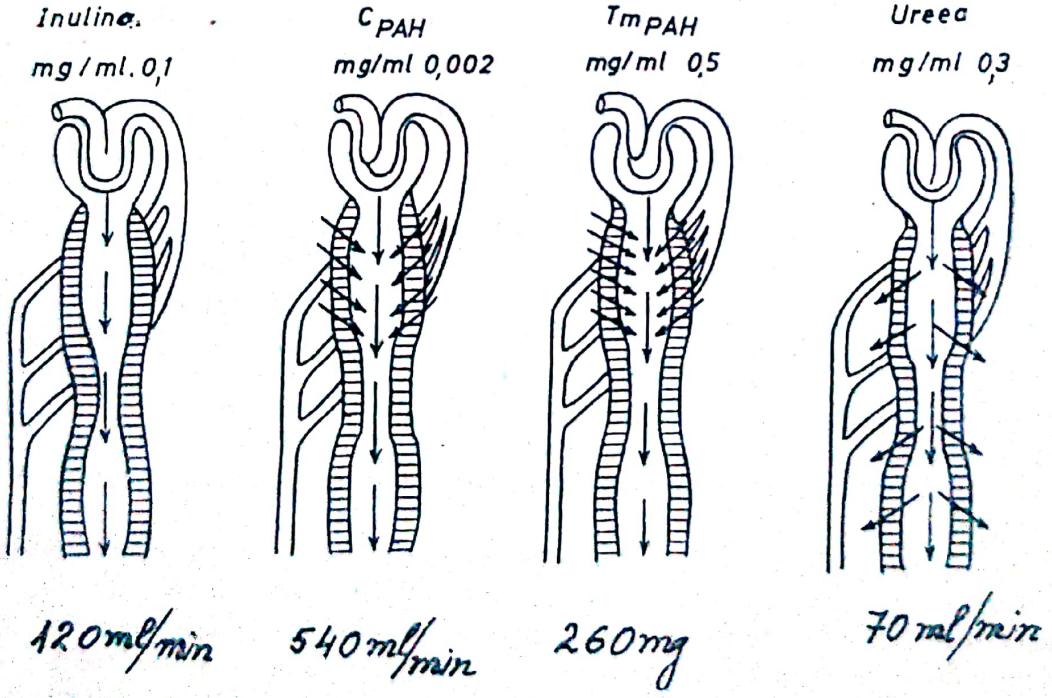
Filtratul glomerular

Explorarea filtrării glomerulare se efectuează cu o serie de substanțe care trebuie să îndeplinească mai multe condiții : să fie filtrate prin glomerul, să nu fie reabsorbite sau secretate la nivelul tubilor, să nu fie metabolizate în organism sau să fie toxice pentru aceasta, să poată fi dozate în sînge și urină, să nu pătrundă în hematii sau să se fixeze pe proteinele plasmatice și să fie ultrafiltrate în aceeași concentrație ca la plasmă.

Substanța clasică folosită în acest scop este i n u l i n a, clearance-ul său fiind considerat ca probă de referință a celorlalte clearance-uri glomerulare (fig. 7.12).

Valorile normale ale filtrării glomerulare la adulți sînt relativ apropiate la cele două sexe (tabel VII.7) depinzînd bineînțeles și de vîrstă (tabel VII.8).

În același scop și cu rezultate apreciabile se mai utilizează thiosulfatul de sodiu și manitolul.



7.12. Mecanismul clearance-urilor renale
↓ filtrare
↘↙ secreție
↙↘ reabsorbție

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VII.7

Valorile medii aproximative ale unor probe funcționale renale la adulți

Proba	Sex	Media
Filtratul glomerular	B F	130 ml/173 ml/min. 115 ml/173 ml/min.
Fluxul plasmatic efectiv (PAH, Diodrast)	B F	700 ml/173 ml/min. 600 ml/173 ml/min
Fluxul sanguin efectiv	B F	1150 ml/173 ml/min 950 ml/173 ml/min.
PAH (Tm PAH)	B F	80 mg. 70 mg.
Capacitatea de reabsorbție tubulară a glucozei	B F	375 mg. 300 mg.
P.S.P. excreție (6 mg i.v.)		15 min = 30% excretat 20 min = 64% excretat
Concentrația urinară		$U_{osm}/P_{osm} = 2,8$

După S o d e m a n (1974)

Tabelul nr. VII.8

Filtratul glomerular, fluxul plasmatic și densitatea urinară la copil

	F.G. (inulină)	F.P. (P.A.H.)	Densitatea urinară
Prematur	30—35	150	1002—1008
Nou-născut	40—50	150—200	1002—1010
Trei luni	60—70	250—300	1002—1012
Șase luni	80—95	400—500	1002—1012
Nouă luni	90—110	500—550	1002—1015
Un an	100—120	500—600	1002—1020
Doi ani	100—120	550—600	1002—1025

Deoarece pentru toate aceste substanțe este necesar să se efectueze bolnavului o perfuzie care să realizeze o concentrație plasmatică constantă a substanței respective, de cele mai multe ori, în practică, filtratul glomerular se determină prin clearance-ul creatininei endogene (deși o parte din creatinină trece în urină prin secreție tubulară, ceea ce face ca valorile filtrării obținute prin acest clearance să fie superioare celor obținute cu ajutorul inulinei). Totuși simplitatea metodei, faptul că asigură un prețios element orientativ asupra stării funcționale a glomerulului cît și posibilitatea de a-l repeta cu ușurință, a reconsiderat utilitatea acestui test.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi comod de efectuat, clearance-ul la creatinină endogenă trebuie totuşi interpretat cu prudenţă, deoarece dozările curente de laborator măsoară concomitent cu creatinina plasmatică şi un grup de substanţe pseudocreatininice (cromogeni necreatininici), ce se modifică cu vîrsta, cît şi faptul că în cazuri patologice nu redă exact filtrarea glomerulară. Totuşi pentru nevoile clinice curente s-a putut stabili o corelaţie satisfăcătoare între clearance-ul creatininei endogene şi cel al thiosulfatului de sodiu.

Eliminarea creatininei este independentă de alimentaţie, conţinutul în azot al proteinelor, debitul urinar şi activitatea musculară ceea ce a permis calcularea unui „coeficient al creatininei".

$$\text{Coeficientul creatininei} = \frac{\text{Creatinină (mg/24 ore)}}{\text{Greutate corporală (kg)}}$$

Variaţiile acestui coeficient, care reprezintă un raport între masa slabă şi greutatea totală corporală, au valori cuprinse între 20—26 pentru bărbaţi şi 16—22 pentru femei.

Pentru determinarea creatininei se recoltează urina pe o perioadă — în medie 4 ore — care poate fi prelungită pînă la 24 ore ; în intervalul acesta (de obicei la sfîrşitul perioadei) se prelevă şi o probă de sînge, se determină apoi concentraţia creatininei în proba de sînge şi în proba (probele) de urină şi se introduce în formula cunoscută, V rezultînd din împărţirea cantităţii de urină în ml la numărul de minute în care s-a desfăşurat proba.

Valorile normale ale filtratului glomerular sînt considerate în medie 120 $\pm$ 25 ml/min. cu variaţii care depind de sex, suprafaţă corporală, alimentaţie, efort, modul de prelevare al urinei, vîrsta, metoda de dozare etc. (tabelul VII.9).

Tabelul nr. VII.9

Valorile clearace-ului creatininei endogene în funcţie de sex, metodă de determinare a creatininei şi corelare la 1,73 m²

Metoda de dozare	Valori necorelate	Valori corelate la 1,73 m²
Creatinină adevărată	Bărbaţi 140±27,2	123±1,19
	Femei 112±20,3	114±16,0
Creatinină (+ cromogeni)	Bărbaţi 120±25,5	103±15,8
	Femei 96±13,5	97±9,7

S-au mai constatat de asemenea diferenţe între clearance-ul inulinei, thiosulfatului de sodiu şi cel al creatininei endogene, raportul clearance $\frac{\text{creatinină}}{\text{thiosulfat}}$ şi clearance $\frac{\text{creatinină}}{\text{inulină}}$, fiind de regulă supraunitar, ceea ce demonstrează că valoarea clearance-ului creatininei endogene este superioară celei a inulinei şi thiosulfatului.

Scanned with OKEN Scanner

(F.P.R.), volumul de plasmă care perfuzează cei doi rinichi în decurs de 1 minut, se determină cu ajutorul clearance-ului acidului paraminohipuric (PAH) (vezi fig. 7.12) și are la bază principiul Fick utilizat în cardiologie pentru aprecierea minut-volumului cardiac, aplicat însă la rinichi :

$$FPR = \frac{C}{E}$$ unde C = clearance-ul renal al unei substanțe

E = extracția renală a substanței.

Utilizarea principiului Fick presupune recoltarea sîngelui din vena renală ceea ce în practică nu-i totdeauna ușor.

PAH-ul rămîne dizolvat în plasmă, nu pătrunde în globulele roșii, este neutru pentru organism, nu participă la procesele metabolice și este complet eliminat de rinichi, atît prin filtrarea glomerulară cît și prin secreție tubulară.

Estimarea fluxului plasmatic renal se calculează după formula :

$$FP = \frac{U_{PAH}V}{P_{PAH}}$$

care ne dă clearance-ul denumit „fluxul plasmatic efectiv", adică cel care perfuzează unitățile funcționale. Efectuarea acestei probe impune realizarea și menținerea unor concentrații reduse ale PAH-ului în sînge (1—2 mg), valorile care depășesc aceste concentrații fiind urmate de saturarea parțială a nefronilor cu „autodepresiune" și un clearance redus.

Pentru a determina fluxul plasmatic real este necesar să se cunoască concentrația PAH-ului în vena renală (P_{PAH}) de aceea se cere cateterizarea venei, procedeu mai greu de aplicat în practica obișnuită ; pe baza acestui parametru se determină excreția renală a PAH-ului — E_{PAH};

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - R_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Dacă se împarte Cl_{PAH} la E_{PAN}, se obține fluxul plasmatic real, conform formulei :

$$FP = \frac{U_{PAH}V}{P_{PAH} - R_{PAH}}$$

Fluxul plasmatic renal mai poate fi determinat și cu ajutorul unor substanțe marcate cu izotopi radioactivi : Iodopiracet (Diodrast) I^{131}, Hipuran I^{131} etc., dar toate necesită o dotare tehnică specială, rezultatele sînt destul de dispersate, iar valorile obținute sînt mai reduse decît cele ale Cl_{PAH}.

Fluxul sanguin renal (FSR). Cunoscînd fluxul plasmatic renal, se poate calcula cu ușurință fluxul sanguin renal, cantitatea globală de sînge ce perfuzează cei doi rinichi în decurs de 1 minut, după formula :

$$F.S.R. = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} (1 - \text{hematocrit})$$

De regulă generală, pentru nevoile practice, se determină concomitent filtratul glomerular și fluxul plasmatic ,utilizîndu-se diferite variante, dintre care prezentăm următoarea :

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavului în decubit dorsal i se introduce o sondă vezicală prin care se colectează întreaga cantitate de urină, concomitent cu o priză de sînge prelevată prin puncție intravenoasă. Se instalează o perfuzie injectîndu-se în decurs de 10—15 minute soluția I (3 ml PAH 20% în 50 ml inulină 10% au aceeași soluție PAH în 80 ml thiosulfat de sodiu 10%) care asigură o îmbogățire a spațiului extracelular în aceste substanțe. Apoi se continuă perfuzia cu soluția II (5 ml PAH + 50 ml inulină sau 30 ml thiosulfat de sodiu în 150 cc ser fiziologic) a cărei administrare se face cu viteză de aproximativ 4 cc/min. Se așteaptă 15 minute de la începutul perfuziei cu soluția a II-a după care se prelevează, la fiecare 15—20 min. cîte un eșantion de urină ; la jumătatea timpului de prelevare a fiecărei probe de urină se recoltează cîțiva ml de sînge ; este recomandabil să se efectueze trei prelevări de urină. La sfîrșit, vezica urinară este golită prin sondaj, spălată de 2 ori cu ser fiziologic 25 cc și insuflată cu 20 cc aer.

Eșantioanele de sînge prelevate pe heparină sînt centrifugate, plasma este separată imediat de globulele roșii pentru a evita difuziunea substanțelor utilizate, după care se fac determinările de laborator.

Fluxul plasmatic renal poate fi determinat concomitent cu clearance-ul creatininei endogene, evitînd astfel utilizarea inulinei care are preț de cost ridicat și a thiosulfatului care, în cantități mai mari și la anumiți bolnavi, este mai greu tolerat.

Fracția de filtrare. Cunoscînd filtratul glomerular și fluxul plasmatic renal, se poate calcula fracția de filtrare (F.F.) care exprimă proporția de plasmă filtrată la nivelul glomerulilor în decurs de 1 minut :

$$F.F. = \frac{\text{Filtratul glomerular}}{\text{Fluxul plasmatic renal}} = \frac{120}{600}$$

aproximativ 0,18—0,20, ceea ce înseamnă că 18—20% din plasmă este filtrată ca urină primară la nivelul glomerulilor.

Datorită dificultăților legate, în special de prelevarea urinei, s-au propus o serie de metode de „clearance indirect" care au la bază descreșterea concentrației plasmatice a unei substanțe eliminate exclusiv pe cale renală. Pentru aceasta se cere ca atît volumul în care se distribuie substanța (V.D.) cît și concentrația plasmatică a acesteia să fie uniformă.

Substanța utilizată (de ex. inulina, vitamina B_{12}—Co^{14}, EDTA — Cr^{51}, Hipuran I^{131}, Diodrast I^{131}, Thiosulfat) este injectată intravenos ; la perioade variabile, de regulă cîteva minute, se prelevează eșantioane de plasmă în care se dozează substanța sau izotopul radioactiv. Concentrațiile plasmatice ale substanței respective la timpurile de prelevare sînt trecute pe hîrtie semilogaritmică, iar dreapta obținută este extrapolată la timpul zero (timpul la care se atinge concentrația plasmatică inițială, virtuală) ; panta de descreștere a concentrației substanței permite calcularea timpului său de înjumătățire, după formula :

$$C = \frac{\ln 2}{T^1/_2 (\text{minute})} ; \quad V.D. = \frac{I\ (\text{mg})}{\alpha_0\ (\text{mg/ml})}$$

ca atare:

$$C = \frac{0{,}693 \cdot I}{\alpha_0 \cdot T1/2}$$

în care :

C = clearance-ul ; $T_{1/2}$ = timpul de înjumătățire ;
V.D. = volumul de distribuție ;
I = cantitatea de substanță injectată ;
α_0 = concentrația plasmatică virtuală inițială.

În ultima vreme s-a introdus determinarea clearance-urilor printr-o singură injectare a unei substanțe (de regulă, izotop radioactiv), dar faptul că necesită un laborator specializat, prețul relativ ridicat etc. fac ca utilizarea lor să fie limitată în servicii profilate sau pentru cercetare.

Clearance-ul ureei

Constatînd că între concentrația plasmatică și urinară a ureei se poate stabili un raport de proporționalitate, în funcție de volumul urinar pe minut, van Slyke a introdus în practică prima probă funcțională renală, care cu toate dezavantajele prezentate se bucură de o largă utilizare (vezi fig. 7.12). Pentru determinarea clearance-ului ureei se folosesc, cel mai frecvent, una din următoarele variante :

1. **Proba pe un timp limitat.** Bolnavul își golește vezica la o anumită oră, notată cu precizie, după care i se dă să ingere 200—250 cc apă ; la 60 minute urinează într-un vas (U_1) după care se prelevează un eșantion de sînge. Imediat începe ingerarea a încă 250 cc apă, iar la 60 minute urinează în alt vas (U_2). Se măsoară volumul separat al celor două eșantioane de urină raportat la minut (volumul urinar : 60 = volumul/minut) și se determină concentrația ureei plasmatice și a ureei din cele două probe (U_1, U_2).

Clearance-ul ureei rezultă din formula $\frac{U_1V_1}{P}$ și respectiv $\frac{U_2V_2}{P}$, rezultatul definitiv fiind media cifrelor obținute pentru cele două probe.

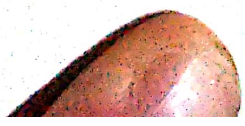
2. **Proba pe 24 ore.** Bolnavul este pus să-și adune urina pe 24 ore ; la sfîrșitul acestui interval de timp se recoltează o probă de sînge și se determină ureea plasmatică și urinară.

Debitul urinar/minut se calculează prin împărțirea volumului din 24 ore la 1440 după care se aplică formulele cunoscute.

Proba poate fi efectuată cu ușurință și ambulatoriu, luînd o serie de precauții : instruirea bolnavului pentru a respecta indicațiile primite, evitarea anumitor medicamente (diuretice, hipertermice, sudorifice etc.), evitarea eforturilor fizice mari, o alimentație echilibrată, aport suficient de lichide etc.

Clearance-ul la uree prezintă variații în funcție de vîrsta subiectului, regimul alimentar, ortostatism, eforturi mari, boli asociate, hipercatabolism, dar mai ales de diureză. La un debit urinar mai mic decît 1,5 cc/min se remarcă o diminuare a clearance-ului ureei, iar artificiile matematice propuse de diverși autori nu redau decît parțial semnificația proceselor fiziopatologice petrecute la nivelul rinichiului.

Cea mai cunoscută dintre toate modificările aduse este coeficientul Van Slyke. În acest procedeu, utilizat în cazul unei diureze mai mici de 2 ml/min., se înlocuiește formula obișnuită $\frac{UV}{P}$ cu o formulă din care se extrage rădăcina pătrată din $V\left(\sqrt{V}\right)$, deci în loc de $\frac{UV}{P}$ calculul



va fi $\frac{U\sqrt{V}}{P}$. Acest tip de clearance este denumit „clearance-ul standard" a cărui valoare este de 54 ml/min în timp ce clearance-ul calculat după formula $\frac{UV}{P}$ reprezintă „clearance-ul maxim" cu valoare de 75 ml/min.

Pentru a putea compara rezultatele obținute prin cele două procedee se folosește exprimarea clearance-ului standard și maxim în procente, prin așa-numitul „coeficient de epurație al ureei", a căror valori normale sînt de 70%.

În condiții patologice se consideră că valorile cuprinse între 30—40 ml/min. ilustrează o alterare moderată a funcției renale, între 25—15 ml/min. alterări profunde, iar sub 15 ml/min. avem de a face cu o insuficiență renală deosebit de gravă. Deși un examen comod de efectuat, intrat în rutina explorărilor renale, clearance-ul ureei furnizează elemente diagnostice și prognostice pentru insuficiențele renale avansate și mai puțin pentru cele incipiente.

S-au încercat mai multe variante de corectate (coeficient reomaturic, raport uree sanguină/uree urinară/24 ore etc.), care totuși, nu au intrat în practica clinică. De asemenea nu s-a putut stabili o corelație exactă între filtratul glomerular și clerance-ul ureei, în special în cursul insuficiențelor renale.

Valorile și semnificația fiziopatologică a probelor de clearance

Clearance-urile renale (în special cel al creatininei endogene și a PAH-ului) prezintă abateri mari de la medie atît în condiții fiziologice cît și patologice.

Variațiile fiziologice sînt în funcție de sex, greutate corporală, eforturi, temperatură, dietă și bineînțeles de vîrstă. S-au propus o serie de metode matematice care încearcă evaluarea diverșilor factori ce influențează și modifică probele de clearance ; în ce privește vîrsta, de exemplu, se apreciază că după 30 ani are loc reducerea acestor parametri cu aproximativ 1 ml/an.

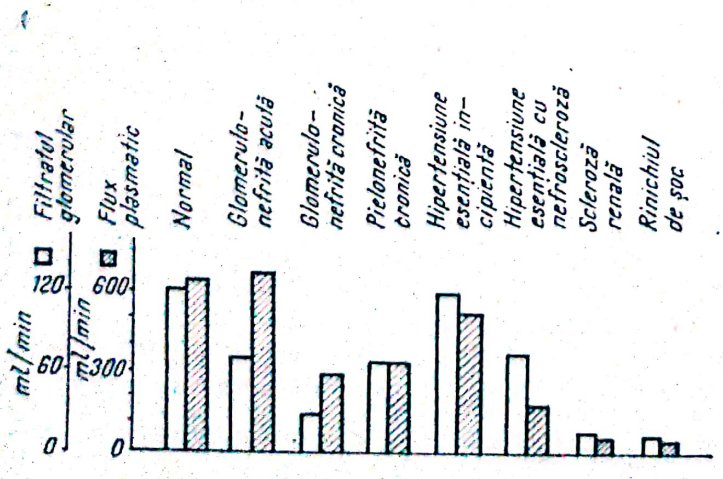


Fig. 7.13. Filtratul glomerular și fluxul plasmatic în cîteva tipuri de nefropatii (după Reubi).

Valorile patologice ale clearance-urilor renale pot fi întîlnite atît în boli *renale* cît și *extrarenale*.

Bolile parenchimului renal sînt în general însoțite de reducerea filtrării glomerulare cît și a fluxului plasmatic (fig. 7.13 și tabel VII.10) fără să se poată stabili un raport de proporționalitate între cei doi parametri.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VII.10

Principalele modificări funcționale renale într-o serie de boli ale rinichilor

Boala			Filtrat glomerular	Flux plasmatic renal	Fracția filtrată
Glomerulonefrită difuză acută			↘ la cei cu HTA și cu azot restant ridicat	sau ↘ la cei cu edeme HTA, azot restant ridicat	↘ pînă la ↘ ↘
Glomerulonefrită difuză cronică			↘ pînă la ↘ ↘ ↘	+ pînă la ↘ ↘	↘
Glomerulonefroze			+ ↗	+ ↗	
Pielonefrită cronică			+ inițial ↘ ↘ ↘ terminal	↘ pînă la ↘ ↘ ↘	+ ↗
Insuficiență renală acută	prin șoc		↘ pînă la ↘ ↘	↘ ↘ pînă la ↘ ↘ ↘	+ ↗
	prin toxice	oligoanurie	↘ ↘ ↘	↘	↗
		reluarea diurezei	+ ↘	↘ ↘	↗
Nefropatia gravidică			↘ pînă la ↘ ↘	+	↘
Nefropatia diabetică			↘ pînă la ↘ ↘	+	↘
Diabetul renal			+	+	+

Legendă: +normal
↘scăzut
↗crescut

— Glomerulonefrita acută se însoțește de reducerea filtrării glomerulare, fără interesarea marcată a fluxului plasmatic, ceea ce face ca fracția filtrată să fie scăzută. Aceste modificări sînt consecința excluderii unei părți importante din suprafața filtrantă glomerulară, în timp ce se vehiculează cantități normale de plasmă. În plus, fiecare glomerul se poate găsi în stări funcționale diferite, de la o activitate nulă la o funcționalitate normală, ceea ce face ca și rezultatele să fie extrem de variabile.

Pentru necesitățile practice determinările clearance-urilor au un rol mai puțin important în plin puseu de glomerulonefrită acută, mai ales în cazurile însoțite de retenție hidrosalină mare. Probele capătă însă o semnificație deosebită în urmărirea procesului de cronicizare sau vindecare, precum și în evaluarea prognosticului. Existența unui filtrat glomerular normal cu o fracție de filtrare normală sugerează un prognostic favorabil; valorile acestor clearance-uri descresc progresiv în formele care se cronicizează.

— Glomerulonefritele cronice sînt însoțite de reduceri semnificative dar variabile ale clearance-urilor renale, în funcție de numărul unităților funcționale distruse.

Scanned with OKEN Scanner

Fluxul plasmatic, determinat cu ajutorul PAH-ului, este de regulă micșorat proporțional cu gradul leziunilor. Filtratul glomerular are valori micșorate începînd din a 3—4-a săptămînă după instalarea procesului patologic, dar o relație directă între masa de nefroni și valoarea filtratului nu poate fi stabilită cu ușurință.

Fracția de filtrare se comportă variabil, după cum este afectat predominent fluxul plasmatic sau filtratul glomerular ; existența unei fracțiuni de filtrare reduse sugerează predominența leziunilor glomerulare, în timp ce o fracție de filtrare normală poate fi expresia unei atingeri egale glomerulo-tubulare.

— Pielonefritele cronice se caracterizează printr-o mare variație a probelor de clearance.

Faptul că procesul patologic interesează cu predominență tubii explică reducerea mai pronunțată a Cl_{PAH}. Cuprinderea unui număr mare de nefroni în totalitatea lor, existența leziunilor vasculare (obstrucții), cît și interesarea cu precădere a tubilor din vecinătatea medularei, care au un rol minor în secreția PAH-ului, stau la baza comportamentului atît de diferit al probelor funcționale renale în toate nefritele interstițiale.

Hipertensiunea arterială în cursul pielonefritei influențează în plus întreaga hemodinamică renală și clearance-urile respective.

— Insuficiența renală acută este mai greu de explorat prin metoda clearanceu-rilor, deoarece nici filtrarea și nici secreția nu asigură un volum suficient de urină. În faza anurică, atît clearance-urile cît și extracția sînt practic suprimate ; în faza poliurică ambele teste sînt deosebit de reduse datorită insuficienței funcționale a tubilor. În realitate clearance-ul PAH-ului este mult mai mic decît fluxul plasmatic real, așa cum s-a putut constata prin determinarea acestuia cu ajutorul altor metode (coloranți, gaze etc.) ; clearance-ul glomerular este aproape zero, iar extracția PAH practic suprimată. La bolnavii cu evoluție favorabilă clearance-urile se normalizează treptat astfel că după cca o lună reprezintă aproximativ jumătate din valorile inițiale, iar revenirea completă are loc la aproximativ 6 luni. Explorarea acestor bolnavi prin probe de clearance trebuie făcută o perioadă mai lungă, pentru a depista procesele de cronicizare sau existența unor necroze tubulare pure fără interesarea glomerulului.

Suferințele extrarenale pot antrena modificări de grade variabile ale nefronului exprimate funcțional prin modificarea valorilor clearance-urilor (tabel VII.11).

Astfel filtratul glomerular și fluxul plasmatic sînt micșorate în cursul anesteziei, șocului volemic, insuficienței hipofizare, deshidratărilor, cirozelor hepatice, hipotiroidismului, în hipo- și hipertensiunea arterială, ateroscleroză, la valvularii decompensați, în boli cardiace congenitale, în coma diabetică, anemiile cronice etc.

Mecanismele fiziopatologice prezintă particularități care țin de fiecare entitate nosologică în parte, de cele mai multe ori reducerea clearance-urilor renale avînd la bază modalități patogenice intricate.

Hipertensiunea arterială esențială se caracterizează prin valori normale în stadiile inițiale ; pe măsură ce boala avansează are loc scăderea clearanceului PAH cu menținerea filtrării glomerulare în limite fizio-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VII.11

Principalele modificări funcționale renale într-o serie de boli extrarenale

Boala	Flux glomerular	Flux plasmatic renal	Fracția filtrată
Insuficiența cardiacă	↘	↘	↗
Valvulopatii nedecompensate	+	↘	↗
Valvulopatii decompensate	↘	↘	↗
Boli cardiace congenitale cu cianoză	+↘	↘↘	↗
Ateroscleroză	↘	↘	
Hipertensiune arterială	+↘	până la ↘↘↘	↗
Deshidratare	↘↘↘	↘↘↘	↗
Comă diabetică	↘↘↘	↘	↗
Ciroză hepatică	↘↘	↘↘	
Anestezie	+↘	↘↘	
Boala Cushing	+ până la ↘↘	+ până la ↘↘	+↗
Anemie cronică	↘	↘	+↘
Hipotiroidie	↘↘	↘	↗
Hipertiroidie	+↘	+↗	↘

Legendă: +normal
↘scăzut
↗crescut

logice sau apropiate, ceea ce face ca fracția filtrată să fie crescută. Treptat se produc reduceri progresive atît ale fluxului plasmatic cît și ale filtratului glomerular fără totuși să se poată stabili o perfectă corelație între nivelul hipertensiunii arteriale și reducerea funcțiilor renale.

EXPLORAREA CAPACITĂȚII MAXIMALE DE REABSORBȚIE TUBULARĂ

Metoda utilizează de regulă glucoza care este reabsorbită la nivelul tubilor în proporție de 100% și nu poate fi găsită în urină.

Totuși la un nivel plasmatic foarte ridicat, peste 1,70—1,80 g‰, reabsorbția este deosebit de solicitată, iar capacitatea tubulară depășită, ceea ce face ca o parte din glucoză să treacă în urină. Plafonul de reabsorbție tubulară poate fi determinat prin încărcarea tubilor renali cu o cantitate de glucoză care să depășească cu minimum 50% capacitatea lor maximă de reabsorbție — TmG.

În practică se procedează astfel :

Se prelevează o probă de sînge pentru a cunoaște glicemia de bază, după care se injectează intravenos în decurs de 10 minute, 100—120 g

Scanned with OKEN Scanner

glucoză în 300—400 ml apă distilată cu un ritm mai rapid în primele 5 minute ; după terminarea injectării se recoltează 5 probe succesive de sînge la intervale de 8—10 minute fiecare. La mijlocul intervalului dintre recoltarea a două probe sanguine se prelevează cîte un eşantion de urină prin sondă vezicală à demeure (în total 4 eşantioane), fiecare prelevare fiind completată cu spălarea vezicei cu ser fiziologic.

Se dozează glucoza în probele de sînge şi urină, după care se trasează o curbă (fig. 7.14).

În cazul glicemiilor mai mici de 3 g/litru se poate determina :

1) Pragul minimal (pragul de apariţie), corespunzător locului unde curba întîlneşte abscisa şi care are valori normale 1,70—1,80 g/l.

2) Pragul maximal (pragul de saturaţie), locul unde curba se depărtează de linia dreaptă, are valori de 3,30—4 g/l.

3) Pragul mediu de saturaţie este determinat de locul unde dreapta coborîtă din pragul maximal intersectează abscisa ; are o valoare medie de 2—3 g/litru.

Prin această metodă se poate determina concomitent cu TmG şi valorile filtratului glomerular.

Se trasează o linie dreaptă care trece prin punctul de origine al coordonatelor şi paralelă cu dreapta UV în funcţie de P cînd acesta atinge valori mari ; dreapta astfel rezultată permite să se calculeze :

1) Filtratul glomerular care se citeşte pe axa ordonatelor la punctul corespunzător unei glicemii de 1 g.

2) TmG care se citeşte pe aceeaşi axă la punctul corespunzător pragului mediu de saturaţie.

Valorile capacităţii maximale de reabsorbţie a glucozei, cu această metodă sînt în jur de 350 mg/min $\pm$ 50 (375 $\pm$ 79,7 la bărbat — 303 $\pm$ 53,3 la femei).

În toate formele de insuficienţă renală TmG are valori scăzute, gradul reducerii fiind în funcţie de masa tubulară afectată dar şi de cantitatea de glucoză pusă la dispoziţia tubilor, deci şi de funcţia glomerulară ;

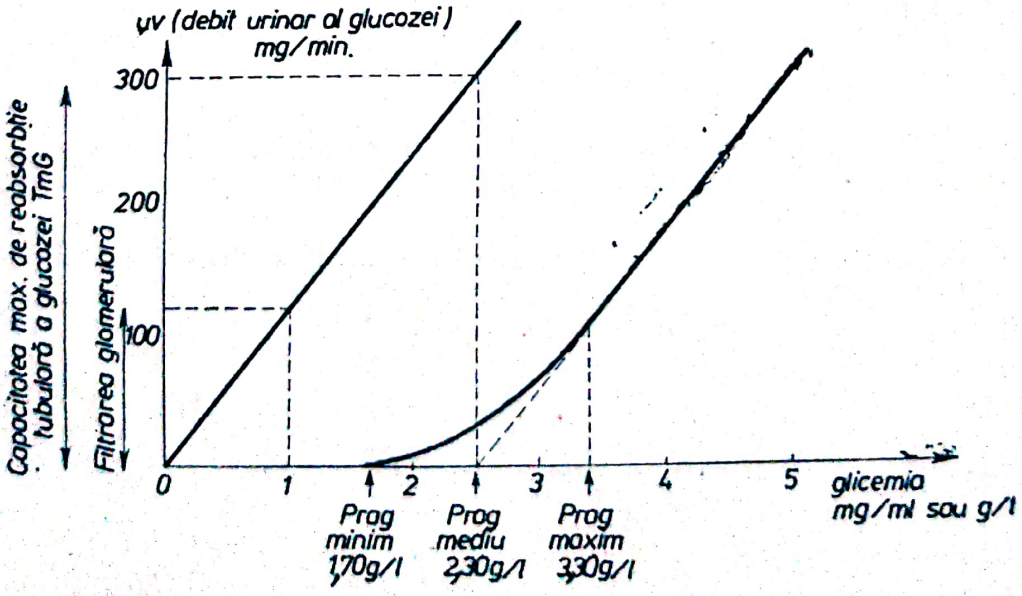


Fig. 7.14. Determinarea TmG.

filtratul glomerular calculat prin această metodă are o valoare medie de 105 ml/min.

Proba are o importanță deosebită în diabetul renal, în rest constituind doar o explorare de excepție în practica spitalicească.

Într-o altă variantă se procedează astfel :

Se introduce un cateter în vezică și se recoltează urina care se păstrează ca probă martor. Se prelevă o probă de sînge pentru determinarea glicemiei de bază, apoi în decurs de 10 minute se injectează intravenos un amestec de thiosulfat de sodiu (ca pentru determinarea clearanceului respectiv), glucoză 33% în cantitate de 60 ml. În continuare se perfuzează o soluție de glucoză hipertonă cu 80—100 picături/min. Se prelevează în total 4—5 probe de sînge după 15—20 min. de la începutul perfuziei, la intervale de 10 min., colectîndu-se de fiecare dată și urina ; este de preferat ca prelevarea probelor de urină să se facă la mijlocul intervalului dintre probele sanguine. Pentru a avea un debit urinar corespunzător, la începutul probei se dă bolnavului să îngere 400—500 cc apă sau ceai îndulcit. Se dozează glucoza și thiosulfatul în plasmă (P) și urină (U).

Capacitatea maximă de reabsorbție a glucozei (TmG) se calculează după formula : $TmG = PG \times F - UG \times V$, din care se vede că TmG rezultă prin scăderea cantității de glucoză excretată în urină în decurs de 1 min. (UGV), din concentrația filtratului glomerular. Pentru determinarea filtrării glomerulare se poate utiliza și inulina, precum și creatinina endogenă.

EXPLORAREA SECREȚIEI TUBULARE

Deși există mai multe substanțe utilizate ca test explorator al secreției tubulare (fenolsulfonftaleina, acidul uric, acidul lactic, acidul acetic, penicilina, sulfamidele), în practică se folosește în special fenolsulfonftaleina și PAH-ul a căror secreție are la bază o serie de mecanisme specifice tubilor renali.

Proba la fenolsulfonftaleină (P.S.P.) se bucură de o largă utilizare în special prin ușurința cu care poate fi efectuată.

Bolnavului i se injectează dimineața pe nemîncate 1 ml P.S.P. din soluția de 0,6%, după care este pus să urineze la 15 și 70 minute (nu este obligatoriu ca înainte de probă să fie golită vezica urinară) și se determină printr-un procedeu colorimetric nivelul P.S.P. în cele două probe de urină. O persoană sănătoasă elimină 20% în primele 15 minute și 55—70% în 70 min., din cantitatea de colorant injectată.

Testul P.S.P. nu este influențat de debitul urinar (decît în cazuri extreme) sau de prezența proteinuriei, dar bolile hepatice, obstrucțiile căilor urinare (adenom de prostată, uretero hidronefroze etc.) cît și hiperhidratările de orice natură modifică radical rezultatele.

Importanța testului a crescut odată cu constatarea faptului că, între valorile sale pe de o parte, filtratul glomerular și fluxul plasmatic pe de altă parte există o corelație lineară utilă în clinică.

Valorile inferioare cifrelor de mai sus ilustrează suferințe ale parenhimului, predominent tubulare dar și existența unor procese care împiedică drenarea urinei și creșterea spațiului urinar.

Scanned with OKEN Scanner

Determinarea capacității maximale a secreției tubulare (Tm PAH).

Se efectuează cu ajutorul PAH-ului fiind necesară concentrație mult mai mare decît cea descrisă pentru determinarea Cl_{PAH}. În aprecierea rezultatului se va ține seamă de faptul că secreția PAH-ului poate fi deprimată prin saturarea transportului celular, consecință a unor doze mari administrate (peste 200 mg%) cît și printr-o serie de mecanisme competitive ; de asemenea se va lua în considerare partea filtrată de PAH.

Pentru efectuarea probei se sondează bolnavul și se instalează o perfuzie mai rapidă în primele minute, de 60 ml/PAH 20% și thiosulfat ca pentru determinarea filtratului glomerular ; (se poate determina filtratul glomerular și cu ajutorul creatininei endogene) ; după aceasta se continuă perfuzia, într-un ritm mult mai lent cu 90 ml PAH 20% și thiosulfat ; recoltările se fac ca pentru TmG.

Cantitatea de PAH eliminată prin tubi este rezultatul diferenței dintre eliminarea totală și cea filtrată :

$TmPAH = U_{PAH} \cdot V - FG \cdot 0{,}78$ PAH în care U_{PAH} = concentrația urinară ; V = volumul urinar ; P_{PAH} = concentrația plasmatică a PAH, FG = clearance thiosulfat (creatinină endogenă) ; 0,78 = partea de PAH filtrată.

Valorile normale ale Tm_{PAH} sînt de 80 ± 7 mg/min., și scad în cursul insuficiențelor renale concordant cu gradul afectării parenhimului ; ca și pentru TmG, tehnica de lucru, riscurile erorilor, dificultățile de laborator etc. fac ca proba să fie utilizată mai frecvent în serviciile de specialitate (vezi fig. 7.12).

EXPLORAREA CAPACITĂȚII DE DILUȚIE ȘI CONCENTRARE

Metodele utilizate în acest scop au la bază faptul că un rinichi sănătos are capacitatea de a produce o urină mai diluată sau mai concentrată, în funcție de gradul de hidratare al organismului.

Prin această funcție, ca urmare a faptului că reține preponderent apă (concentrare) sau preponderent substanțe osmotice active (diluție), rinichiul participă nemijlocit la menținerea izotoniei organismului, constantă hemostatică esențială pentru desfășurarea proceselor biologice.

Explorarea capacității de concentrație și diluție a rinichiului se efectuează prin următoarele teste :

a. *Proba de diluție și concentrație* introdusă de Volhard are două etape : diluția și concentrația.

Bolnavul la pat își golește vezica urinară, după care bea în decurs de 30 minute 1500 cc apă sau ceai. Din 30 în 30 minute timp de 4 ore, se recoltează probe de urină în vase separate ; fiecare probă este măsurată precis și i se determină densitatea. Un rinichi sănătos este capabil să elimine întreaga cantitate de lichide ingerate (sau chiar mai mult), iar densitatea urinei ajunge la valori de 1002—1001 ; în cazul insuficienței renale volumul de urină este scăzut, densitatea fixîndu-se în jur de 1010 în toate probele.

Scanned with OKEN Scanner

În ambulatoriu practicăm proba de diluție administrînd bolnavului 500—800 cc ceai, după care prelevăm trei eșantioane de urină, la o oră interval ; densitatea urinară în aceste condiții se situează în jur de 1012—1006.

Proba de concentrație poate fi efectuată în continuarea probei de diluție sau independent.

În acest scop, bolnavul nu ingeră lichide timp de 18 ore (excepțional se pot admite 500 cc apă), la fiecare 3—4 ore prelevîndu-se cîte o probă urinară în care se determină volumul și greutatea specifică.

Pentru acuratețea probei se cer îndeplinite o serie de condiții : bolnavului i se va administra înainte de probă 1—2 zile o alimentație completă, vasele folosite vor fi perfect spălate, cifrele obținute la citire se vor corecta pentru temperatura de 15° (temperatura de calibrare a urodensimetrului) ; se fac corecțiile corespunzătoare pentru urinele cu proteine (1 g proteinurie mărește densitatea cu 0,0003) sau glucide (4 g% zahăr crește densitatea cu 0,013). Proba de concentrație este contraindicată la bolnavii edematoși, uremici, oligurici cît și la cei cu diabet insipid.

Capacitatea funcțională normală a rinichiului poate fi afirmată în cazul unui volum urinar sub 800 cc și o densitate de minimum 1025 la cel puțin una din probe. În cazul insuficiențelor renale densitatea maximă a urinei nu depășește 1018 ; de regulă se consideră că o densitate sub 1022 este expresia unor distrugeri de cca jumătate din numărul de nefroni.

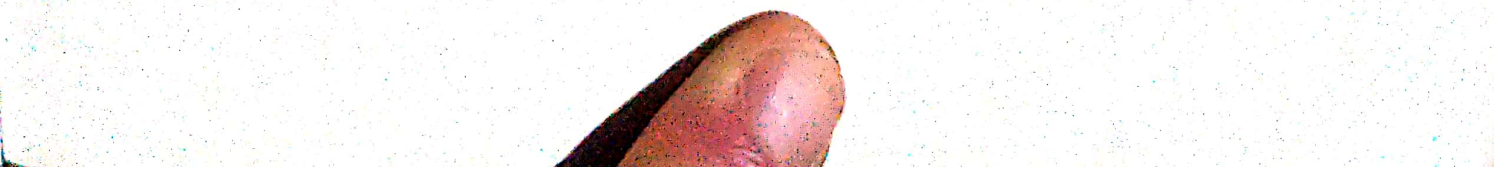
b. *Determinarea osmolarității urinei* se efectuează după o restricție hidrică de 14—16 ore.

Pe urina de două ore se determină osmolaritatea printr-una din metodele obișnuite, punct crioscopic, rezistivitate, iar rezultatele se exprimă în mOsm/litru ; microosmometrele automatizate permit determinarea punctului crioscopic printr-un volum redus de lichid (0,15 ml) și rapid (30 secunde) (vezi capitolul „explorarea metabolismului hidroelectrolitic").

Odată cu prelevarea eșantionului de urină se obișnuiește să se recolteze și sînge, ceea ce permite să se calculeze clearance-ul osmolar (Cosm) și clearance-ul apei libere (CH_2O).

Osmolaritatea urinei (50—1400 mOsm) oscilează în funcție de hidratarea organismului și este strîns corelată de concentrația vasopresinei plasmatice.

După o restricție hidrică de 14 ore osmolaritatea urinei trebuie să fie mai mare 850 Osm/l, iar raportul $\frac{\text{Osmolaritatea urinei}}{\text{Osmolaritatea plasmei}}$, numit gradient osmotic, trebuie să fie mai mare de 3 ; în practică se poate ajunge la osmolaritate maximă de 1200—1400 mOsm/litru cu un gradient osmolar U_{osm}/P_{osm} între 3—4 ; în diabetul insipid osmolaritatea urinară nu depășește pe cea plasmatică.



Între osmolaritatea urinei și greutatea sa specifică (densitatea) s-au putut stabili o serie de relații care permit să se deducă valoarea uneia cunoscînd-o pe cea de a doua (tabel VII.12).

Tabelul nr. VII.12

Relația dintre greutatea specifică și osmolaritatea urinară (valori orientative)

Greutate specifică	Osmolaritate medie m.Osm/l	Deviația standard m.Osm/l	Osmolaritate (limite)
1000—1002	78	24	52—103
1003—1005	180	75	61—367
1006—1008	269	93	106—473
1009—1011	424	68	249—584
1012—1014	582	98	439—972
1015—1017	721	94	533—825
1018—1020	816	82	600—825
1021—1023	940	73	773—1085
1024—1026	1060	63	955—1225
1027—1029	1125	67	1012—1262
1030—1032	1147	81	990—1282

c. *Clearance-ul osmolar* reprezintă raportul dintre $\frac{\text{osmolaritatea urinară} \times V}{\text{osmolaritatea plasmei}}$ și poate fi definit ca numărul de ml de plasmă epurat de substanțele osmotic active într-un minut.

d. *Clearance-ul apei libere* (CH_2O) exprimă raportul osmolarității plasmatice și urinare — diferența dintre volumul urinar (V) format pe minut și clearance-ul osmolar — ca atare deficitul sau surplusul de apă față de clearance-ul osmolar.

Deci $CH_2O = V - Cosm$, unde V este volumul urinar pe minut,

$$CH_2O = V \frac{\text{osmolaritatea plasmei}}{\text{osmolaritatea urinei} \times V}$$

$$CH_2O = V \left(1 - \frac{\text{osmolaritatea urinară}}{\text{osmolaritatea plasmei}}\right.$$

Într-o urină izotonă $\frac{U_{osm}}{P_{osm}} = 1$; la indivizii hidratați sau cu diabet insipid de orice tip raportul este mai mare, iar la cei cu un exces de hormoni antidiuretici este subunitar: aceste reguli rămîn valabile cît timp tensiunea arterială și filtrarea glomerulară se mențin normale.

e. *Proba denivelării densimetrice posthipofizare* (vezi capit. „Explorări endocrine") constă în determinarea densității urinare după admi-

nistrarea unei cantități de extract posthipofizar standard. Denivelarea obținută în densitatea urinei după administrarea extractului, comparativ cu densitatea anterioară, constituie o măsură a capacității de concentrare.

UROGRAFIA *

Este o metodă de examen radiologic a aparatului urinar în care opacefierea căilor de excreție se obține cu ajutorul unei substanțe de contrast iodate, introdusă în organism parenteral și care are o cale de eliminare predominent renală.

Substanțele iodate introduse în organism își păstrează proprietățile chimice, nu pătrund în țesuturi, nu interferă cu sistemele enzimatice și nu se leagă stabil de proteine sau alți componenți ai plasmei. Eliminarea lor se face predominent glomerular și într-o mai mică măsură tubular. Totuși funcția tubulară are o importanță deosebită în formarea imaginii urologice, opacefierea căilor urinare depinzînd atît de cantitatea iodului eliminat de rinichi în unitatea de timp, cît și de cantitatea de urină în care acesta este diluat ; de aici necesitatea instituirii unei „cure de sete", care constă în interzicerea ingerării de lichide timp de 14—16 ore înainte de urografie.

Modificările funcționale urografice se pot împărți în două grupe :

a) de eliminare a substanței de contrast la nivelul rinichiului ;

b) de transport și evacuare a substanței de contrast la nivelul căilor de excreție, ca urmare a modificărilor de tonus, peristaltism sau obstrucției acestora.

Pentru evaluarea acestor modificări se va folosi în primul rînd urografia standard, cu două clișee (primul la aproximativ 5′ și al doilea la aproximativ 20′). Pe primul clișeu vom evalua apariția substanței de contrast la nivelul căilor superioare și intensitatea opacefierii care este bună și egală bilateral.

Datorită tonusului și peristaltismului pe care le prezintă, ureterele normale nu vor apărea niciodată opacifiate în totalitate într-un moment dat, ci vor fi vizibile numai acele segmente care se aflau în diastolă și deci pline cu substanță de contrast în momentul executării radiografiei. Un ureter care apare umplut în totalitate cu substanță de contrast pe un clișeu de urografie realizînd o „imagine prea frumoasă" trădează fie modificări de tonus ale musculaturii acestuia (hipotonie), fie tulburări de evacuare, materializate prin stază în amonte sau obstacol. Pe cel de-al doilea clișeu se va aprecia atît aspectul căilor superioare, cît și cel al vezicii urinare.

La o persoană sănătoasă eliminarea substanței de contrast la nivelul rinichilor este de regulă terminată în decurs de 30—40′.

* Cu concursul dr. Tuțuianu D. — spit. Panduri.

Scanned with OKEN Scanner

Explorările urografice se pot completa, după caz, cu urografia minutată, urografia cu clișee tardive (60′, 120′) sau urografia prin perfuzie sau prin spălare.

Interpretarea modificărilor funcționale urografice. În practica clinică prezintă importanță mai mare întîrzierea și diminuarea eliminării substanței de contrast, cu modificările consecutive ale opacefierii căilor de excreție, care pot fi de grade foarte variate, mergînd de la cele incipiente pînă la „rinichiul mut".

Factorii responsabili de modificările amintite pot fi : prerenali, renali și postrenali.

1) Factori prerenali : modificările circulației generale, de orice etiologie, care au drept consecință scăderea tensiunii arteriale sub presiunea de 60 mmHg ; modificările circulatorii locale, uni- sau bilaterale, reflexe sau organice, interesînd trunchiul arterei renale sau vasele intrarenale (stenoza, infarct, tromboză), compresiunea extrinsecă (perinefrită scleroasă, neoplazii), spasme vasculare reflexe cu ischemie renală tranzitorie etc.

2) Factorii renali : inflamatori, tumorali, traumatici, distrofici etc., care prin leziunile ce le provoacă la nivelul parenhimului reduc numărul și calitatea nefronilor.

Se admite că după injectarea unor doze uzuale de substanță de contrast, opacifierea căilor de excreție nu este posibilă la o scădere a clearance-ului glomerular sub 30—40 ml/min.

3) Factorii postrenali acționează la nivelul căii de excreție modificînd transportul și evacuarea substanței de contrast ; hipertonia și hiperperistaltismul ureteral (opacifierea filiformă a căilor de excreție și o evacuare accelerată a substanței de contrast) ; hipotonia căilor de excreție (încetinirea trasportului și evacuării substanței de contrast la nivelul acestora), întîlnită în multiple circumstanțe dar cu deosebire sub nivelul calculilor ureterali fig. (7.15).

— Staza este o tulburare de evacuare a căilor excretorii consecutivă unui obstacol care poate fi funcțional (ex. spasm al musculaturii ureterului), dar de cele mai multe ori el este organic (precipitări în tubii renali sau canalele colectoare, calculi și tumori bazinetale sau ureterale, compresiuni sau infiltrări ale bazinetului sau ureterului de la procese neoplazice de vecinătate, răsunetul înalt al unor obstacole reprezentate de afecțiuni ale aparatului urinar inferior etc.). Dacă staza se accentuează și se prelungește vor apărea întîrzieri în eliminarea substanței de contrast la nivelul rinichilor, putînd ajunge pînă la „rinichi mut" în momentul în care presiunea urinei în calea de excreție devine egală sau superioară celei de filtrare. Înlăturarea obstacolului în timp util, apreciat la 30—40 zile, face ca rinichiul să-și reia funcția : prelungirea obstacolului determină alterări morfologice ireversibile la nivelul parenchimului renal, care poate deveni afuncțional (fig. 7.15).

Scanned with OKEN Scanner

a

b

c

Fig. 7.15, a. Staza în căile urinare superioare.

Fig. 7.15, b. Moderată stază ureterală bilaterală prin obstacol terminal (tumoră vezicală).

Fig. 7.15, c. Opacifiere slabă și incompletă a calicelor din partea dreaptă, moderată stază stîngă prin obstacol la nivelul ureterului iliac (calcul).

Urografia permite nu numai o sinteză a datelor morfofuncționale ale aparatului urinar, dar și o orientare asupra evaluării separate și comparative între cei doi rinichi și între diferitele porțiuni ale aceluiași rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Reprezintă o metodă rapidă de evaluare a funcției renale cu ajutorul radioizotopilor.

În acest scop se folosesc mai mulți izotopi, cea mai largă răspîndire avînd hipuranul radioactiv (Hipuran I^{131} sau Hipuran I^{125}) substanță care se elimină aproape complet prin rinichi (98%).

Bolnavului i se administrează intravenos izotopul și se înregistrează timp de 15—20 minute, cu ajutorul a două sonde de scintilație îndreptate între zonele de proiecție a celor doi rinichi, radioactivitatea emisă în regiunile lombare.

Impulsurile emise de radiații sînt transmise printr-o serie de relee intermediare la un sistem de înregistrare grafică, iar curbele rezultate devin astfel accesibile interpretării.

În mod normal, nefrograma izotopică se traduce sub forma a două trasee paralele — pentru cei doi rinichi — fiecărui traseu putîndu-i-se identifica trei segmente : (fig. 7.16, a).

Segmentul A.B (I, segmentul apariției trasorului) se prezintă sub forma unei pante verticale, apare după 10—15 secunde de la administrarea izotopului și are o durată foarte scurtă ; se admite în general că acest segment semnifică timpul vascular în care izotopul se acumulează în țesuturile peri- și intrarenale.

Segmentul B.C. (II, segmentul fluxului renal) se prezintă ca o pantă ascendentă, mai lentă și corespunde timpului de captare și secreție ; acesta este segmentul care reflectă activitatea glomerulo-tubulară de importanță practică, primordială în aprecierea funcției parenhimului.

Segmentul C.D. (III, segmentul de drenaj) se prezintă sub forma unei curbe descendente mai abruptă la început, mai lentă apoi, durează 15—20 minute și are la bază eliminarea substanței radioactive de către nefroni.

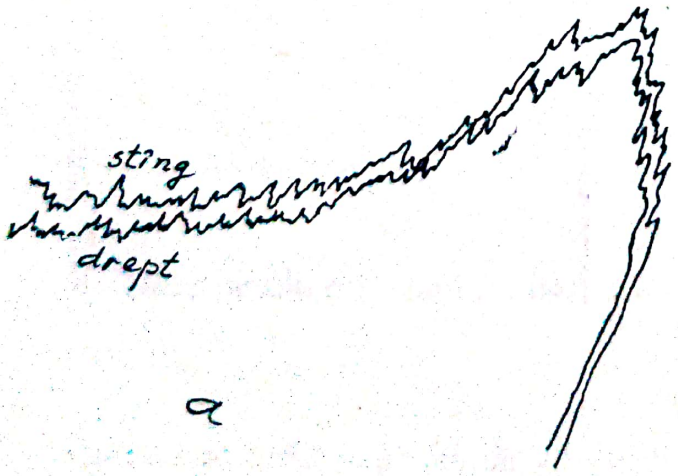


Fig. 7.16, a. Nefrograma normală.

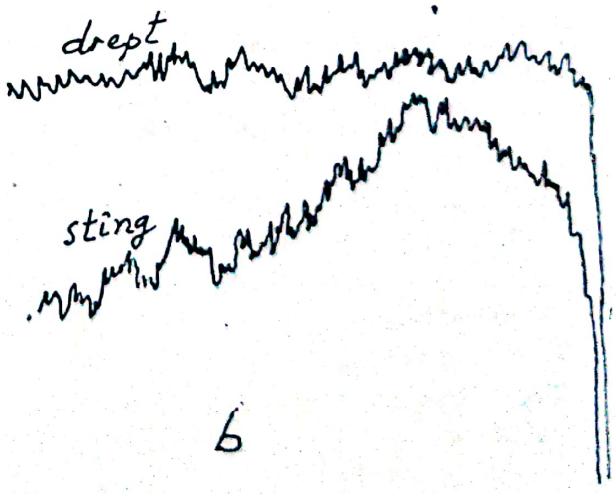


Fig. 7.16, b. Nefrograma de tip obstructiv.

Scanned with OKEN Scanner

Perioada care se scurge din momentul injectării substanței radioactive pînă la începutul segmentului de drenaj reprezintă „timpul de tranzit intrarenal" și are valori cuprinse între 3—5 minute.

S-au propus mai multe metode de transformare a acestui test de investigare calitativ globală a funcțiilor renale într-un test cantitativ, cu exprimare mai precisă ; acestea totuși nu redau substratul fiziopatologic al procesului, cu atît mai mult dacă ne referim la faptul că în eliminarea izotopului participă mecanisme multiple (vasculare, sanguine, tubulare) și că în nefropatii sînt interesate predominant unele mecanisme.

Deși probă renală nespecifică, globală, nefrograma poate furniza date prețioase în diverse nefropatii și suferințe urinare.

SCINTIGRAFIA RENALĂ

Are la bază capacitatea rinichiului de a încorpora o serie de substanțe, în special compușii organici ai mercurului ; în acest scop se folosesc : diureticul mercurial denumit neohidrin (Hg^{203} sau Hg^{197}), Technețiu (^{99}Tc) rezultat din dezintegrarea molibdenului etc.

Bolnavului i se injectează intravenos o cantitate de substanță radioactivă după care, cu ajutorul unui aparat scintigraf, se detectează radiațiile emise de corticala rinichilor.

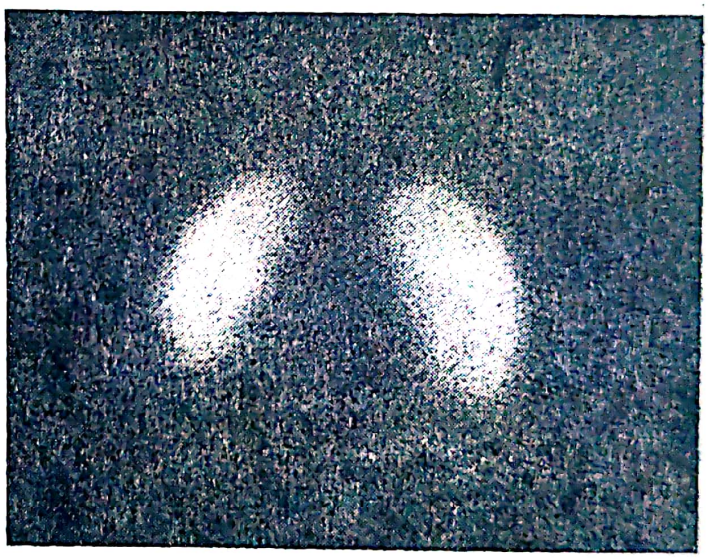


Fig. 7.17. Scintigrafie renală normală.

Scintigrafia permite aprecierea formei rinichilor, contururile, gradul de fixare a substanței radioactive, modul în care aceasta este repartizată, cît și compararea celor doi rinichi (figura 7.17).

Cu ajutorul lor se pot depista o serie de anomalii congenitale (rinichi polichistic, rinichi unic congenital, ectopii renale, ptoze renale etc.), tumori renale, tuberculoză renală, hidro- și pionefroza rinichiului „mut" funcțional și hipertrofia renală compensatorie etc. (fig. 7.17). Insuficiența renală cronică se traduce printr-o diminuare bilaterală a fixării izotopului, proporțional cu deficitul funcțional parenhimatos.

ALTE METODE DE EXPLORARE RENALĂ

— *Explorarea separată a celor doi rinichi* se efectuează atît prin utilizarea uneia din metodele descrise (nefrogramă, renoscintigramă, urografie etc.) cît și prin teste care încearcă să depisteze insuficiența funcțională unică răspunzătoare în special în hipertensiunea arterială de origine renală.

Scanned with OKEN Scanner

— Procedeul Rapaport necesită determinarea concentrației sodiului și a creatininei în urinele colectate prin cateterismul celor două uretere, după care valorile sînt introduse în formula :

$$\frac{\text{Concentrația creatininei la dreapta}}{\text{Concentrația sodiului la dreapta}} \times \frac{\text{Concentrația sodiului la stînga}}{\text{Concentrația creatininei la stînga}}$$

Valorile normale sînt considerate a fi cuprinse între 0,6 și 1,6 ; proba este relativ ușor de efectuat (în comparație cu alte teste) dar trebuie interpretată cu mare prudență.

— Testul Howard-White permite aprecierea indirectă a excesului de renină — angiotensină la nivelul unui rinichi, prin efectele sale asupra reabsorbției apei și sodiului.

Urina este prelevată separat din fiecare rinichi prin catetere ureterale și în fiecare probă se determină : volumul (ml/min), osmolaritatea, ureea, creatinina, sodiul și potasiul (uneori se efectuează și probe de clearance separate, dar rezultatele sînt susceptibile de erori în special prin scurgerea urinei pe lîngă catetere).

În rinichiul ischemic are loc scăderea volumului urinar cu minimum 50%, a sodiului cu cel puțin 15%, creșterea osmolarității, a concentrației de potasiu, uree și creatinină. Testul, deși util, prezintă un mare risc de infecție urinară, poate produce hematurii, iar rezultatele sînt uneori false sau greu de interpretat.

— Metoda Stamey are la bază creșterea reabsorbției apei la nivelul rinichiului ischemic, sub acțiunea hormonului diuretic, în cazul unei diureze forțate prin administrarea unei perfuzii de uree.

— Pielografia ascendentă și limfografia sînt metode complementare utilizate în explorarea separată a fiecărui rinichi.

Explorarea rinichiului în hipertensiunile renovasculare se completează cu alte probe :

— Testul la angiotensină (Kaplan-Shilach) are la bază sensibilitatea diferită la angiotensină a bolnavilor cu hipertensiune arterială esențială în comparație cu cea renală.

Proba măsoară cantitatea de angiotensină (în nanograme kg/corp pe minut) care produce creșterea tensiunii arteriale diastolice cu 20 mm Hg. Bolnavul în clinostatism este perfuzat cu o soluție fiziologică conținînd angiotensină ; se începe cu 2 ng/kg corp/min și la fiecare 5 minute se crește cu cîte 2 ng/kg corp/min.

Valorile normale sînt cuprinse între 6—8 ng/min/kg corp ; în hipertensiunea arterială esențială cantitatea de angiotensină capabilă să ridice presiunea diastolică cu 20 mmHg este mai mică (de regulă sub 6 ng), iar în hipertensiunea arterială renovasculară sînt necesare cantități ridicate (15—20 ng). Pentru reducerea erorilor se vor exclude de la probă cauzele de hiperangiotensinemie (medicația hipotensivă și diureticele saline cu 10—15 zile înainte, regimul hipo- sau desodat cu 3—5 zile înainte etc.), cît și bolnavii cu hiperaldosteronism secundar (ciroză hepatică, insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic).

Scanned with OKEN Scanner

Arteriografia renală permite depistarea sediului, dimensiunii și tipului unei leziuni arteriale în hipertensiunea arterială renovasculară. Aceasta se poate efectua fie prin cateterizarea femurală retrogradă, fie prin arteriografie renală selectivă (cateterul este introdus direct în artera renală); proba are o deosebită utilitate în decizia chirurgicală a hipertensiunii arteriale reno-vasculare.

Explorarea rinichiului în diagnosticul unei hipertensiuni de origine renală este deosebit de complexă și necesită practicarea clearance-urilor, a urografiei i.v., nefrogramei, scintigramei, cît și a celorlalte probe (arteriografie renală, probe separate pentru fiecare rinichi etc.), care se efectuează în unități specializate.

Determinarea reninei plasmatice poate fi, de asemenea, utilizată ca o metodă exploratorie în special dacă este efectuată separat, în fiecare dintre venele renale. Se constată un nivel mai ridicat al reninemiei de partea rinichiului cu artera stenozată (de cca 3 ori) și constituie un îndreptar explorator prețios pentru orientarea tratamentului chirurgical al hipertensiunii arteriale de origine renală. O serie de factori fiziologici (efort, ortostatism, restricție sodată) cit și patologici (hipotensiune, hipertensiunea arterială severă) influențează rezultatele și diminuă importanța probei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul VIII

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDELOR ENDOCRINE

Explorările funcționale ale glandelor endocrine ocupă ponderea cea mai mare în precizarea diagnosticului endocrinopatiilor. Se investighează producția, forma circulantă, degradarea hormonilor și răspunsul tisular la acțiunea acestora.

Explorarea endocrinologică se bazează atît pe *teste directe* (explorarea sintezei hormonale cu trasori radioactivi, dozarea hormonilor circulanți etc.) cît și pe *teste indirecte*: dozarea unor produși metabolici, indicatori ai acțiunii hormonale — ex. glicemia pentru insulină, fosforemia pentru hormonul somatotrop, calcemia pentru parathormon. Testele directe explorează atît nivelul *bazal* hormonal, cît și modificarea lui prin probe *dinamice* de *stimulare* sau de *inhibiție*.

În ultimii ani explorările funcționale endocrine au progresat remarcabil prin introducerea metodelor de radioimunodozare, și prin determinarea clearance-ului metabolic hormonal, a ratei producției sanguine a hormonului și ratei secreției.

Metodele de radioimunodozare (RIA) depind în esență de reacția dintre hormonul labilizat cu I^{131} sau I^{125} sau trițiu (antigen labilizat) și un anticorp specific, ca și de modul în care același hormon nemarcat intervine în reacție (fig. 8.1).

RIA permite determinarea cantitativă a hormonilor circulanți la concentrații de ordinul microgramelor (hormonii glandelor endocrine țintă), a nanogramelor (hormonii adenohipofizari), sau a picogramelor (neurohormonii hipotalamici). RIA necesită cantități mici de material biologic (de ordinul microlitrilor de ser sau plasmă) și este rapidă. Sînt necesare seturi de reactivi (kituri) și un autogamaspectrometru sensibil.

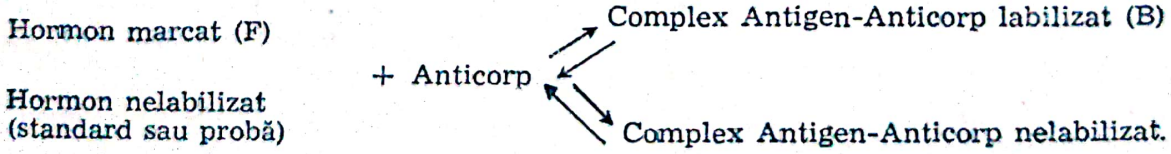


Fig. 8.1. Principiul radioimunizării (după Berson, Yalow, 1964 modificat):

Ca rezultat al reacției dintre hormonul marcat (F) și anticorp se formează complexul antigen-anticorp marcat (B). Cînd se adaugă un hormon nelabilizat în acest sistem el va competiționa pentru a fixa o cantitate de anticorp și va forma un complex antigen-anticorp nemarcat. Reacția se echilibrează reversibil pe principiul acțiunii maselor. În acest fel raportul hormonului marcat legat de anticorp (B) cu hormonul marcat liber (F), adică B/F, scade proporțional cu creșterea concentrației hormonului nelabilizat (cîn serul pacientului sau standard). Pentru a se determina raportul B/F, se separă în prealabil B de F cu tehnica dublului anticorp; al doilea anticorp este antiglobulinic și va precipita complexele antigen-anticorp (B), și anticorpii liberi. B și F se determină pe baza radiațiilor emise, în pulsuri/minut și se exprimă procentual.

Scanned with OKEN Scanner

Clearance-ul metabolic al unui hormon (MCR) (tabelul VIII.1) reprezintă volumul de sînge din care hormonul este epurat ireversibil în unitatea de timp prin excreţie, catabolism, conversie în alt hormon etc.; spre exemplu la indivizii sănătoşi MCR al testosteronului este 690 l/zi, al somatotropului 330 l/zi, al progesteronului 2,2 l/zi.

Rata producţiei sanguine (PR) este egală cu cantitatea de hormon care intră de novo în circulaţie; într-o stare de echilibru ea va fi egală cu cantitatea de hormon îndepărtat ireversibil din circulaţie în unitatea de timp şi deci va reprezenta produsul dintre clearance-ul metabolic şi concentraţia sanguină a hormonului (tab. VIII.1).

Tabelul nr. VIII.1

Clearance-ul metabolic (MCR), rata producţiei sanguine (PR), rata secretorie (RS)

PRODUCŢIA SANGUINA = clearance metabolic × concentraţia sanguină a hormonului (i).

$$PR = MCR \times i$$

CLEARANCE METABOLIC. Calculul clearance-ului metabolic se bazează pe formula TAIT, după ce se perfuzează hormonul marcat şi se obţine o concentraţie serică constantă. În aceste condiţii,

$$\underset{(ml/min)}{MCR} = \frac{h^x \ (p/min)}{i^x \ (p/min/ml)}$$

h^x = cantitatea de hormon marcat perfuzat, în pulsuri pe minut, măsurate într-o cameră de scintilaţie.
i^x = cantitatea de hormon marcat existent într-un ml de plasmă, exprimată în numărul de pulsuri pe minut pe mililitru.

RATA SECRETORIE. Calculul ratei secretorii se bazează pe principiul diluţiei izotopice. După ce se perfuzează o cantitate cunoscută de hormon marcat, se separă din urina colectată pe 24 ore un metabolit caracteristic al hormonului, care se măsoară atît gravimetric (în mg) cît şi din punct de vedere al radioactivităţii (în pulsuri/minut/mg).

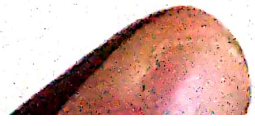
$$RS\ (mg) = \frac{h^x \ (p/min)}{m^x \ (p/min/mg).}$$

h^x = cantitatea de hormon marcat injectat, măsurată în pulsuri/minut.
m^x = activitatea radioactivă specifică a metabolitului, măsurat în pulsuri/minut/mg.

Rata secretorie (RS) este cantitatea de hormon eliberat în circulaţie de o glandă endocrină în unitatea de timp. Pentru hormonii care provin atît din secreţie glandulară cît şi din conversie periferică, producţia sanguină va fi mai mare decît rata secretorie. De exemplu estrona are PR = 110 ng/zi, iar RS ovariană = 80 ng/zi, deoarece estrona provine atît din ovar, cît şi din conversia periferică a androstendionului suprarenal. Ultimele 3 teste (MCR, PR şi RS) se determină prin metoda diluţiei izotopice în laboratoare specializate (tab. VIII.1).

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A NEUROHORMONILOR HIPOTALAMICI

Neurohormonii hipotalamici sînt substanţe peptidice şi au fost grupaţi în două categorii: a) hormonii nonapeptidici; argininvasopresina



(AVP) şi oxitocina ; b) hormonii hipofiziotropi, care sînt produşi în nucleii parvocelulari, sînt transportaţi prin sistemul vascular porthipotalamohipofizar şi stimulează sau inhibă secreţia şi eliberarea hormonilor adenohipofizari. Au fost identificaţi neurohormoni hipotalamici hipofiziotropi pentru aproape toţi hormonii adenohipofizari, dar pînă în prezent s-au sintetizat numai şase (tabel VIII.2).

Tabelul nr. VIII.2

Hormonii hipofiziotropi hipotalamici sintetizaţi

Nume	Simbol	Număr de aminoacizi	Autorul izolării
Tireotrop-releasing hormone	TRH	3	Guillemin et al 1969
Gonadotrop-releasing hormone	LHR	10	Schally et al. 1971
Somatostatin	SRIF	14	Guillemin et al. 1973
Somatotrop-releasing hormone	SRH	10	Schally et al. 1971
MSH-inhibiting hormone	MIH	3	Celis et al. 1971
MSH-releasing hormone	MRH	6	Celis et al. 1971

O categorie aparte, cu proprietăţi mixte de mediatori chimici şi de neurohormoni, o reprezintă cei trei neurotransmiţători hipotalamici monoaminergici : Dopamina, Noradrenalina, Serotonina. Numeroase teste de investigaţie (de ex. cu L-Dopa, clorpromazină etc.) se bazează pe intervenţia acestor neurotransmiţători în reglarea activităţii neuronilor care secretă hormoni hipofiziotropi (ar fi deci reglatori ai reglatorilor (fig. 8.2).

Patologia vasopresinei cuprinde diabetul insipid şi sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), iar patologia hormonilor hipofiziotropi se manifestă prin sindroame adenohipofizare secundare (tabel VIII.3).

Tabelul nr. VIII.3

Patologia neurohormonilor hipotalamici

A. Patologia argininvasopresinei.
   1. Diabetul insipid hipotalamic.
   2. Sindromul de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) netumoral.
   3. SIADH paraneoplazic, în cancere bronhopulmonare timice, pancreatice secretînd substanţe de tip vasopresină.

B. Patologia neurohormonilor hipofiziotropi.
   1. Pubertatea precoce adevărată (cu sau fără leziuni organice hipotalamice decelabile).
   2. Galactoreea non-puerperală (cu excepţia sindromului Forbes Albright şi a formelor paraneoplazice).
   3. Pseudocyesis (Falsa graviditate).
   4. Insuficienţa gonadotropă de cauză hipotalamică.
      a. Amenoreele psihogene.
      b. Sterilităţi anovulatorii hipotalamice.
      c. Sindromul adipozogenital tumoral (Babinschi-Fröhlich) sau netumoral.
      d. Insuficienţa orhitică din sindromul olfactogenital (Kallman), sindromul Lawrence-Moon-Biedl etc.
   5. Nanismul psihosocial (ex. carenţa afecţiunii mature) şi unele nanisme pluritrope idiopatice.
   6. Boala Cushing netumorală.
   7. Insuficienţa corticosuprarenală din surmenaj.
   8. Alte boli mai rare.

Scanned with OKEN Scanner

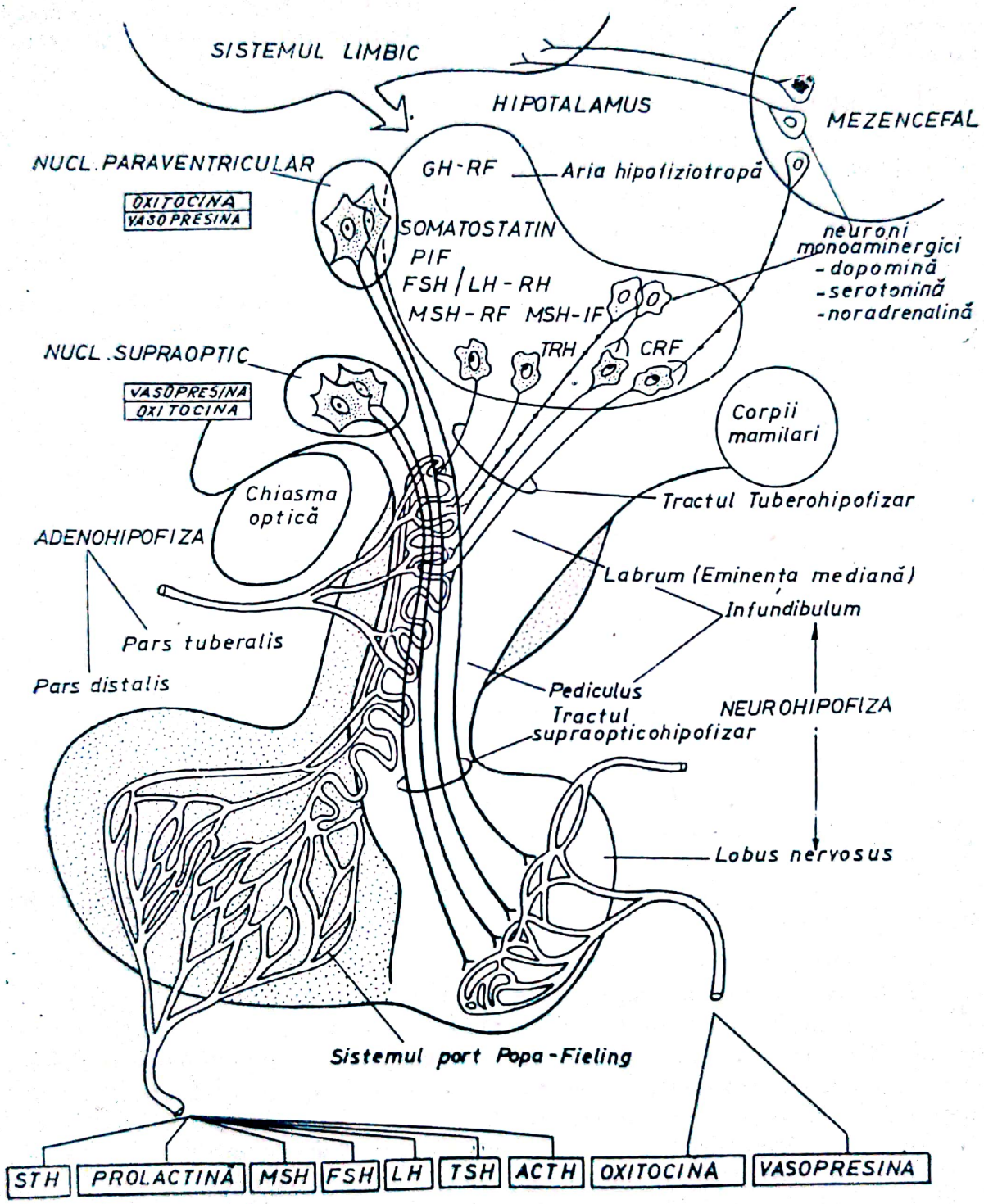


Fig. 8.2. Sistemul neuroendocrin hipotalamohipofizar (după M. Coculescu, F. Grigorescu, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

Explorarea neurohormonilor nonapeptidici se efectuează în prezent în clinică pentru precizarea diagnosticului bolilor provocate de lipsa sau excesul vasopresinei.

1. Explorări indirecte. Teste bazale

1) Determinarea *volumului urinar* este numai un indicator nespecific deoarece numai 15% din apa filtrată glomerular este reglată de AVP. Diureza poate crește pînă la 15 l/24 ore prin absența vasopresinei și încă și mai mult în prezența unui coeficient potofilic suprăadăugat.

2) *Densitatea urinară* în absența vasopresinei (sau a altui hormon antidiuretic) nu va depăși densitatea ultrafiltratului plasmatic, deci 1010. Urodensimetrele fiind etalonate la 18°C este necesară corecția citirii în funcție de temperatură.

3) *Ionograma serică și urinară.* Hiponatremia caracterizează SIADH, în care se constată valori ale sodiului seric mai mici de 135 mEq/l. În momentul apariției semnelor clinice natremia coboară sub 125 mEq/l; sub 110 mEq/l, semnele neuropsihice sînt severe. *Natriureza* însoțește hiponatremia numai episodic, atunci cînd se constituie hiperhidratarea organismului (de ex. în cursul încărcării cu apă); în perioadele de hiperhidratare echilibrată (chiar la +5% greutate corporală) sodiul urinar se menține sub 50—100 mEq/l.

4) *Osmolaritatea urinară și plasmatică* — reprezintă indicatori mai utili decît radioimunodozarea vasopresinei în aprecierea eficienței hormonilor antidiuretici endogeni sau exogeni; pe baza osmolarităților se calculează clearance-ul apei libere (CH_2O vezi „Explorarea funcțională renală").

În diabetul insipid hipotalamic osmolaritatea urinară nu depășește osmolaritatea plasmatică; în SIADH osmolaritatea urinei oscilează între 600-800 mOsm/l, în schimb plasma are sub 275 mOsm/l (240-270 mOsm/l).

5) *Clearance-ul apei libere* (CH_2O) este pozitiv la persoanele hidratate sau cu diabet insipid și negativ în SIADH.

Teste dinamice stimulare

Printre multiplele teste existente mai utilizat este cel al setei cu determinarea clearance-ului apei libere.

1) *Testul setei* (eliberează prin osmoreceptori și volumreceptori vasopresina). Se deshidratează pacientul pînă cînd pierde 3—5% din greutatea corporală și se măsoară orar volumul, densitatea și osmolaritatea urinară. La normal (sau în polidipsia psihogenă) apare antidiureza deoarece există vasopresină: densitatea urinară crește peste 1020, osmolaritatea peste 700 mOsm/l, CH_2O este negativ. În diabetul insipid hipotalamic, forma completă, urina rămîne mai diluată decît plasma (fig. 8.3).

2) *Testul la nicotină* (eliberează direct vasopresina hipotalamică). Pacientul este hidratat pînă ce debitul urinar depășește 5 ml/min., diureza fiind menținută constant prin aport oral de apă, la fiecare 15′. Se administrează tartrat de nicotină i.v. (1 mg la nefumători, 3 mg la fumători)

Scanned with OKEN Scanner

sau se fumează 2—3 țigări în 5 minute. La normal se eliberează vasopresina și apare antidiureza în 15—30′ ; pericol de vertij și sincopă la copii.

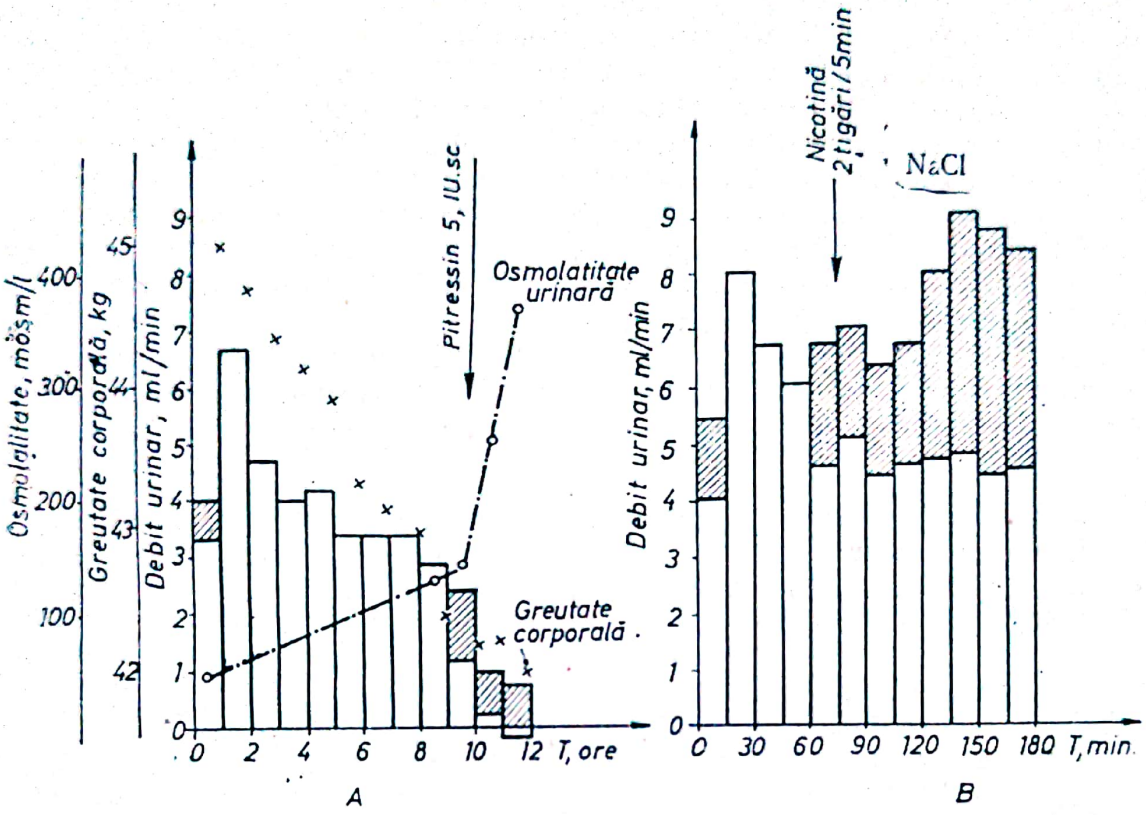


Fig. 8.3. Probe diagnostice în diabetul insipid :

A) Proba deshidratării ; B) Proba la nicotină și soluție salină hipertonă într-un caz de diabet insipid hipotalamic.

3) *Testul la soluția salină hipertonă* (eliberează prin osmoreceptori vasopresina) (fig. 8.3). Pregătirea ca pentru testul la nicotină ; se perfuzează soluție salină 2,5%, cîte 0,25 ml/min/kg. corp, timp de 30-45 min. : la normal antidiureza apare în cursul perfuziei sau în următoarele 60 min.

4) *Testul la vasopresină* diferențiază forma hipotalamohipofizară de forma renală a diabetului insipid. În cursul perioadei de deshidratare, atunci cînd densitățile și osmolaritățile la două probe consecutive de urină, luate la interval de o oră, se egalizează (diferă cu mai puțin de 30 mOsm/l), se injectează 5 UI vasopresină subcutan sau 10 μg DDAVP intranazal. Această doză minimală de VP nu are efect la un om normal deshidratat, dar la bolnavii cu diabet insipid osmolaritatea urinară va crește în ora următoare cu 60—250 mOsm/l (fig. 8.3) iar densitatea urinară va crește cu 2—4 unități ; la potofili sau renali, urina se va concentra sub 5% (cu mai puțin de 50 mOsm/l).

5) *Testul la clorpropamide*. Explorează rezervele endogene de vasopresină la pacienții cu diabet insipid hipotalamic. Se administrează 500 mg clorpropamide per os, în priză unică dimineața, timp de 5 zile.

Pacienţii cu diabet insipid cu rezerve îşi vor negativa CH_2O, iar cei cu rezerve limitate vor scădea CH_2O de cel puţin patru ori.

6) *Testul de încărcare cu apă* poate dovedi existenţa unei secreţii inadecvate de vasopresină. Se administrează bolnavului per os 20 ml apă/kg/corp şi se recoltează urina mai multe ore. La normal 80% din apă se elimină în primele 4 ore, iar osmolaritatea urinei scade sub cea a plasmei (CH_2O pozitiv); în SIADH, CH_2O se menţine negativ. Insuficienţa suprarenală sau tiroidiană întîrzie de asemenea excreţia apei, însă diureza se corectează cu cortizon acetat (100 mg) şi respectiv cu triiodotironină (100 μg) administrate înaintea testării.

2. **Explorări directe.** 1) *Argininvasopresina* (valori normale 1,5—5 pg/ml plasmă şi 34—70 ng în urina de 24 ore) se dozează radioimunologic în laboratoare specializate. Concentraţia AVP plasmatică este corelată cu osmolaritatea urinară (fig. 8.4).

2) *Neurofizinele serice la om* (NSN — neurofizina stimulată de nicotină şi ESN — neurofizina stimulată de estrogeni) se determină radioimunologic şi pot înlocui dozarea AVP şi a ocitocinei. Valori normale 2±1 ng/ml.

Explorările funcţionale pun diagnosticul de diabet insipid sau SIADH.

In diabetul insipid glicemia, ionograma, explorările renale exclud alte cauze de poliurie-polidipsie (tabel VIII.4). Determinarea clearance-ului apei libere (sau simpla măsurare a densităţii urinare şi a diurezei) în cursul probelor de stimulare a secreţiei de vasopresină, de preferinţă în cursul testului setei, şi observarea menţinerii CH_2O pozitiv, precizează diagnosticul de diabet insipid. Proba la vasopresină egogenă diferenţiază forma hipotalamică, care se corectează cu AVP, de diabetul insipid nefrogen.

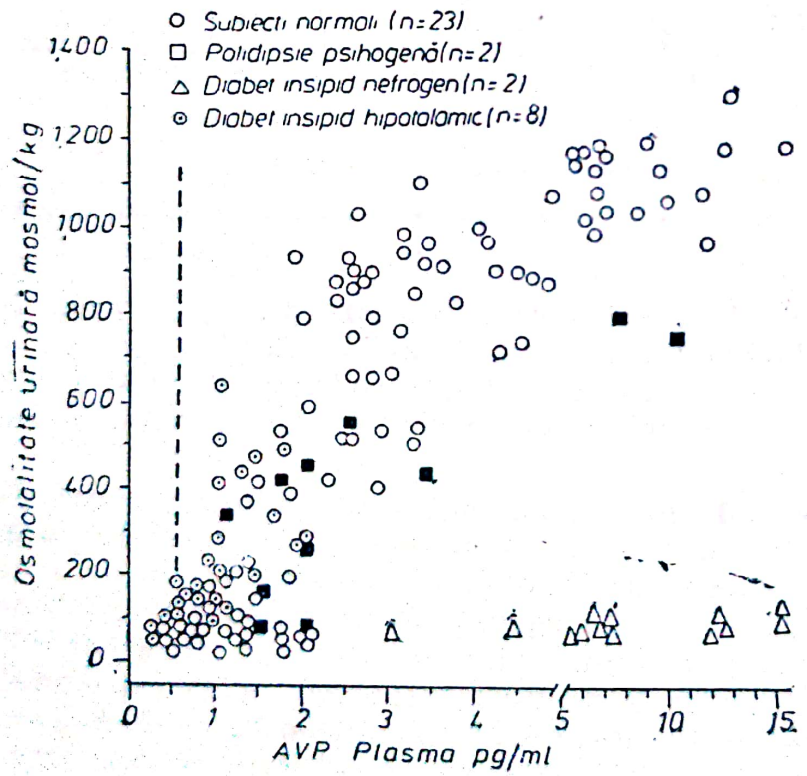


Fig. 8.4. Corelaţia dintre concentraţia AVP plasmatică şi osmolaritatea urinei

este semnificativă între 1,5 pg/ml AVP şi 6 pg/ml AVP ($r = 0{,}77$ $< 0{,}001$). Sub aceste limite urina are diluţie maximală, deasupra acestor limite urnia este concentrată maximal. Linia verticală întreruptă arată sensibilitatea metodei de dozare radioimunologică a AVP plasmatic (0,5 pg/ml) (după G. C. Robertson et al. 1973).

În etapa următoare se precizează etiologia acestei boli-semnal, care totdeauna exprimă o leziune hipotalamică, prin investigaţii radiologice, neurologice şi generale. Dozările de vasopresină sau neurofizină nu sînt necesare pentru precizarea diagnosticului.

SIADH. Pacientul prezintă semne clinice neurologice nespecifice sau semnele bolii de bază, şi hiponatremie: osmolaritatea plasmei este sub 275 mOsm/l, urina este diluată, dar hipertonă faţă de plasmă, cu osmolaritate 600—800 mOsm/l. Investigaţiile

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.4

Clasificarea etiopatogenică a sindroamelor poliurice-polidipsice

1. Diabet zaharat clinic manifest (cu glicozurie).
2. Poliurii renale (insensibile la vasopresină)
   - — Insuficiența renală cronică, faza poliurică.
   - — Sindroame enzimatice de tub contort proximal (ex. Diabetul glicozuric, Sindromul Toni-Debré Fanconi etc.).
   - — Diabet insipid nefrogen — ereditar recesiv („x linked").
   - — medicamentos (litium)
   - — Nefropatia hipokalemică. ex. Hiperaldosteronism.
   - — Insuficiență renală acută în remisie, faza poliurică.
3. Diabet insipid hipotalamohipofizar (deficit de vasopresină).
   - — Dobîndit
     - — Tumoral — benign (craniofaringiom, pinealom ectopic etc.).
     - — malign (cancer sîn) etc.
     - — Traumatic — accidental sau chirurgical.
     - — Infiltrații granulomatoase: histocitoza x, sarcoidoza, etc.
     - — Infecții locale: meningoencefalite, vaccinări, tuberculoză, sifilis
     - — Medicamentos: litium.
     - — Vascular: anemie drepanocitară, necroză hipotalamohipofizară postpartum (sindrom Sheehan).
     - — Potofilie prelungită (?)
   - —Idiopatic
   - —Ereditar
     - — Familial, sindrom Lawrence-Moon Biedl.
     - — Asociat cu diabet zaharat, atrofie optică și surditate.
     - — Experimental (tulpini Brattleboro de șobolani).
4. Hipercalcemii — ex. Hiperparatiroidism.
5. Potofilii psihogene.

funcției renale, corticosuprarenalei și ale circulației sistemice exclud alte cauze de hiponatremie. Dacă se poate efectua dozarea vasopresinei, concentrația ei plasmatică mare, de peste 5 pg/ml, în prezența osmolarității plasmei sub 280 mOsm/l și excreția AVP maximă în urină (peste 200 ng/24 h), vor confirma diagnosticul deoarece arată : a) elaborarea unei urini hipotone în prezența vasopresinei ; urina se menține mai concentrată decît plasma ; b) existența unei hipoosmolarități plasmatice care nu inhibă producția de vasopresină. Chiar la valori normale ale vasopresinei plasmatice sau urinare, aceste valori vor fi în SIADH mai mari decît ar corespunde osmolarității plasmei sau urinei ; c) proba dinamică de încărcare cu apă (sau alcool) arată retenția apoasă cu menținerea CH_2O negativ, iar concentrația vasopresinei nu scade. Diagnosticul de SIADH este sugerat de modificările sodiului și a osmolarităților plasmei și urinei, și precizat de dozarea vasopresinei.

În etapa următoare se caută etiologia SIADH (tabel VIII.5). Se pot doza AVP și neurofizina intratumoral. Se caută producția simultană a altor hormoni ectopici : ACTH, parathormon, gastrina, glucagon etc. În cazul unei secreții inadecvate de AVP netumorală, boala de bază, de exemplu insuficiența suprarenală, poate masca mult timp diagnosticul.

NEUROHORMONII HIPOFIZIOTROPI

Tulburările endocrine care apar în bolile organice ale creierului rezultă de regulă din leziuni ale hipotalamusului, prin dereglarea secreției neurohormonilor hipofiziotropi.

1. **Ritmicitatea secreției gonadotropilor, ACTH, a somatotropului** depinde de integritatea raporturilor hipotalamusului mediobazal cu alte

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.5

Etiologia sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

A. SIADH prin secreție ectopică
- — Cancere bronho-pulmonare
- — Cancer timic, pancreatic, ureteral, duodenal
- — secretă substanțe tip:
  - — vasopresină
  - — nonapeptide înrudite
  - — mixturi hormonale: ACTH, AVP, PTH, Glucagon.

B. SIADH hipotalamic
- — Traumatisme cerebrale. Tumori. Meningo-encefalită. Hemoragii subarahnoidiene.
- — Leziuni toracice: Pneumonii, Tuberculoză, Sindrom postcomisurotomie, Insuficiență cardiacă congestivă.
- — Porfirie acută intermitentă.
- — Leucemie mieloidă acută.
- — Medicamentos: clorpropamida, vincristina, clofibrat, carbamazepin.
- — Asociat insuficienței corticosuprarenale, mixedemului.

zone cerebrale și are valoare diagnostică în patologia ovulației, boala Cushing, nanismul hipotalamic. Dozările se efectuează radioimunologic, în plasmă, iar existența unui ritm se apreciază cu metoda cosinor Holweg (fig. 8.5).

La femeie vîrful secretor lunar al LH (60—90 mIU/ml ser) și al FSH (10—25 mIU/ml) este însoțit de creșterea raportului LH/FSH de la 0,60 la 3,86 și corespunde ovulației. El lipsește în ciclurile menstruale anovulatorii, ex. în prepubertate, în stressul psihogen, boli consumptive, ca și la administrarea progestativelor de sinteză cu efect anticoncepțional ; lipsa secreției fazice a LH este una din cauzele sterilității feminine.

Cortizolul are un ritm circadian cu nivel plasmatic maxim de 10—25 µg% între orele 7—9 a.m. și cu valori cu 50% mai mici la orele 8 p.m. Concentrația cortizolemiei este corelată parțial cu ritmul ACTH și cu ritmul corticotrop releasing factorului. Ritmul nictemeral al cortizolului dispare precoce în boala Cushing, permițînd diagnosticul. Concentrația cortizolului și ACTH prezintă variații episodice ultradiene care se suprapun peste variațiile circadiene (fig. VIII.5), de aceea este bine să se dozeze simultan 17 hidroxisteroizii în urină ziua și noaptea, separat.

2. **Prolactina serică** crește moderat, peste 20—25 ng/ml în leziuni hipotalamice. În aceste condiții în LCR prolactina crește mai constant și mai devreme decît în ser. În mod normal este inhibată de PIF hipotalamic.

3. **Teste dinamice hipotalamice.** Substanțele folosite au acțiune predominent, nu exclusiv, hipotalamică și o specificitate relativă.

1) *Testul la clomifen* (fig. 8.6). Clomifenul este un compus nesteroid analog al chlorotrianisenului care blochează competitiv efectul inhibitor exercitat de estrogeni sau de testosteron asupra LH/FSH-RH. Clomifenul se administrează per os timp de 5 zile la femeie și 10 zile la bărbat. La femeia normală, se declanșează după 5—10 zile de la ultima doză o

secreție de tip ovulator a LH și FSH, iar la bărbat crește secreția ICSH cu minimum 30% (fig. 8.6). Efectele clomifenului nu apar în leziunile organice hipotalamice sau după secționarea tijei hipofizare, chiar dacă hipofiza și ovarul sînt indemne. Riscurile acestui test decurg din stimularea prea puternică a ovarului, care poate determina dezvoltarea de chisturi hemoragice sau sarcini gemelare, sarcini cu avorturi spontane precum și tulburări vizuale. La femeia cu ovulație normală clomifenul nu este indicat.

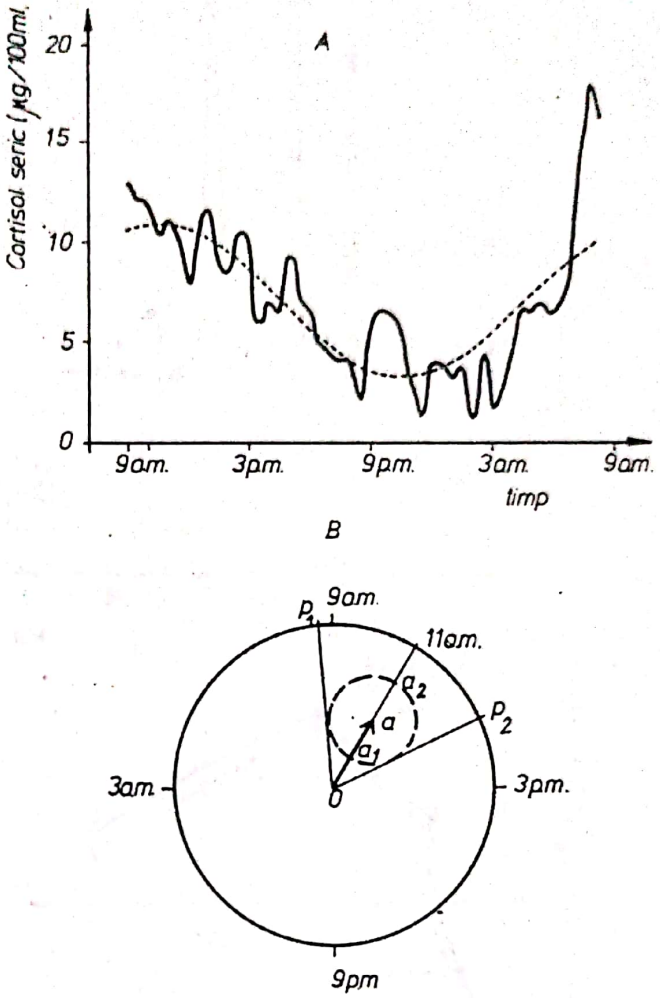


Fig. 8.5. A. Ritmul circadian al cortizolului la un om normal (linia punctată) și variațiile sale ultradiene (linia continuă) B. Analiza periodogramei cu metoda Holweg :
Ritmul e reprezentat ca o săgeată cu amplitudinea corespunzătoare acrofazei (orele 11 am). Nivelul de confidență calculat la P = 0,95, figurat ca un cerc centrat la vîrful săgeții. Intervalul de confidență pentru acrofază se obține ducînd cele două tangente la cerc, care trec prin pol. Dacă cercul de confidență cuprinde polul, nu există un ritm circadian (după Van Cauter et al. 1974).

2) *Testul la metyrapon* — explorează axa CRF-ACTH cu ajutorul unui inhibitor al 11-hidroxilazei care blochează sinteza glucocorticoizilor la nivelul corticosuprarenalei ; scăderea consecutivă a cortizolemiei descarcă prin intermediul hipotalamusului și al adenohipofizei ACTH. Se administrează per os 750 mg metyrapon la fiecare 4 ore, timp de 24 ore. La normali nivelul cortizolemiei plasmatice scade la 4 ore după ultima doză de metyrapon sub 5—8 μg%, iar cantitatea 17 hidroxicorticosteroizilor urinari crește de 2,5—5 ori. Aceasta se datorește stimulării de către ACTH a producției suprarenale de precursori mineralocorticoizi, respectiv crește 11 dezoxicortizolul care se determină cu metoda 17 OHCS Porter-Silber. În condițiile unei corticosuprarenale indemne, testul ne indică indirect rezervele de CRF-ACTH. În insuficiența hipofizară secundară răspunsul la metyrapon diminuă ; de asemenea în condițiile secțiunii tijei hipofizare (fig. 8.20). În insuficiența hipofizară primară ca și în boala Addison răspunsul 17 OHCS la metyrapon este absent.

3) *Testul hipoglicemiei insulinice.* Insulina (0,05 U/kg i.v. la copii, 0,10—0,15 U/kg i.v. la adulți) provoacă hipoglicemie și crește nivelul STH seric la peste 20—30 ng/ml și al cortizolemiei la peste 30 μg%. Chiar în condițiile unei hipofize indemne, aceste efecte dispar dacă

Scanned with OKEN Scanner

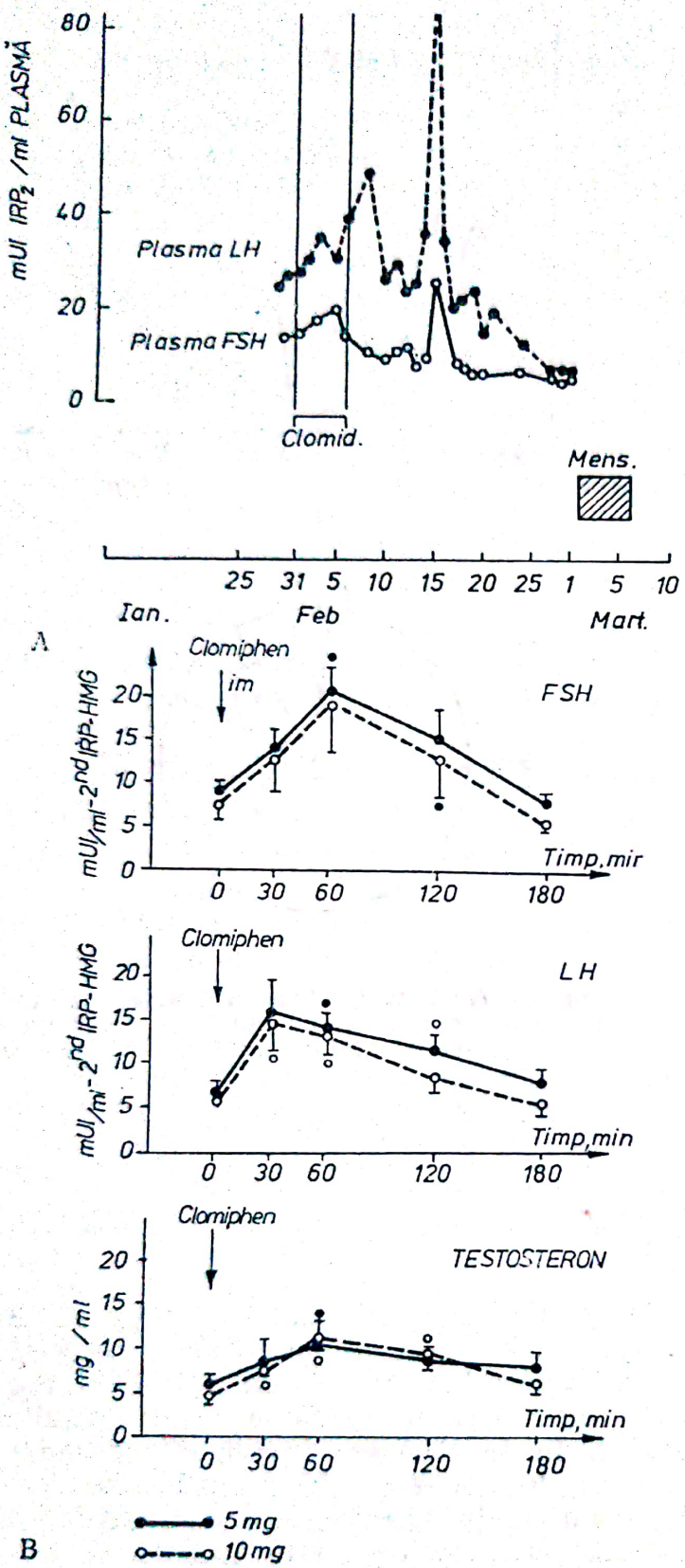


Fig. 8.6. Testul la clomifen.

A. La femeie 50—100 mg clomifen per os se administrează timp de 5 zile, din ziua a 5-a a ciclului menstrual. După 5—9 zile apare secreția ovulatorie de LH și FSH (după Lipsett et al. 1970). B. La bărbat, după clomifen 5—10 mg im, crește secreția de LH, FSH și testosteron în 30—60 minute (după M i e c h i, K. Retal, 1975).

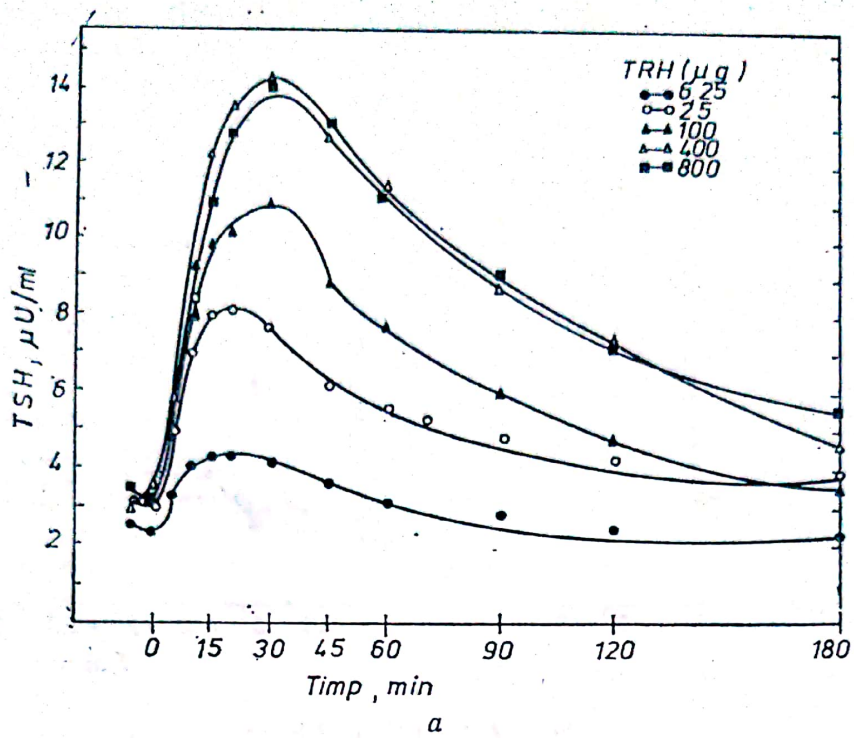
secționăm tija hipofizară, atestînd medierea lor de către neurohormonii hipotalamici.

4) *Testele la clorpromazină (25 mg im) și L DOPA* (1 gr. per os) cu efecte asupra prolactinei și somatotropului; nu au încă indicații clinice precise.

4. **Testele de stimulare cu hormoni hipofiziotropi sau substanțe echivalente** explorează rezervele funcționale adenohipofizare și permit, prin excludere, diagnosticul insuficienței hipofizare secundare de cauză hipotalamică.

1) *Testul la TRH* — explorează specific integritatea celulelor adenohipofizare producătoare de TSH și nespecific secreția de prolactină și somatotrop. Se injectează i.v. o doză medie de 0,2 mg, care după 30 min. crește nivelul seric al TSH la peste 10 μU/ml, de regulă de 4—5 ori, în funcție și de doză (fig. 8.7, a), iar al prolactinei de peste 3 ori. La subiecții normali uneori răspunsul la TRH crește TSH sau PRL în limitele valorilor bazale (ex. PRL crește între 10—22 ng/ml) (fig. 8.7, b). Secreția de somatotrop crește după TSH mai ales la acromegali. Nivelul triiodotironinei serice se modifică concomitent, iar tiroxina serică crește lent și discret. Răspunsul TSH după TRH depinde de integritatea

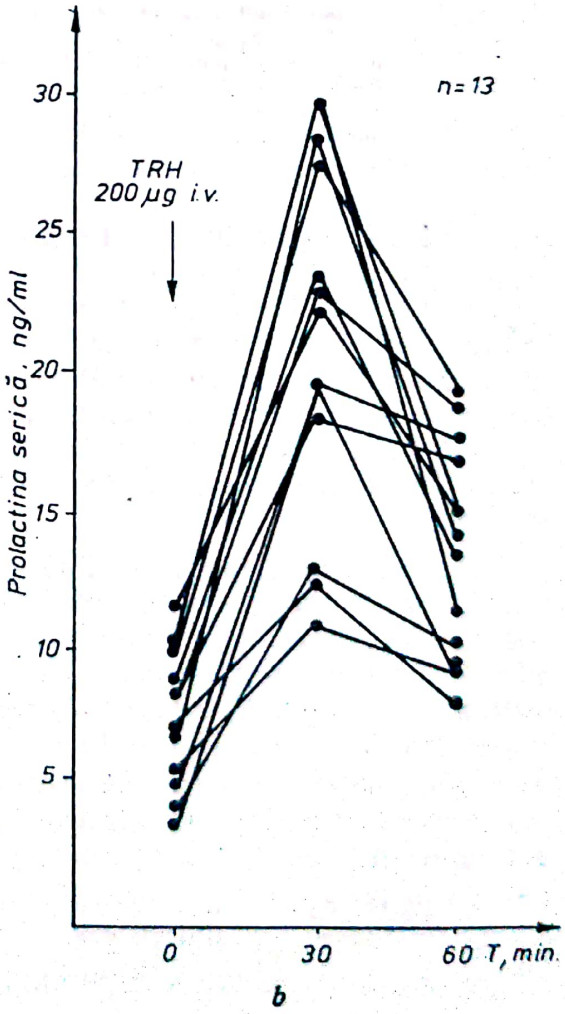
Scanned with OKEN Scanner



a

hipofizei și de concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni (acest ultim aspect indică testul în diagnosticul precoce al hipertiroidiilor — vezi pag. 373). În leziunile destructive hipofizare răspunsul este de obicei diminuat. În insuficiența hipofizară secundară (de cauză hipotalamică) răspunsul este normal, dar creșterea de la 60 min. o poate depăși uneori pe cea de la 20—30 minute (tipul de răspuns întîrziat).

2) *Testul la LRH* — explorează capacitatea funcțională a unității hipotalamo-hipofizare în ceea ce privește secreția de gonadotropi în special LH (fig. 8.8). Testul la doze mari de LRH 100—200 µg i.v. crește nivelul LH de minimum 3 ori și al FSH de ½ ori, și nu permite o diferențiere netă a leziunilor hipo-



b

Fig. 8.7, a. Variația concentrației TSH seric după diferite doze de TRH i.v. (după ***Snyder, Utiger,*** 1972), și *b.* a concentrației prolactinei serice după 200 µg TRH i.v. (după *Coculescu M., Oprescu* ***M., Dimitriu V.,*** 1976).

Scanned with OKEN Scanner

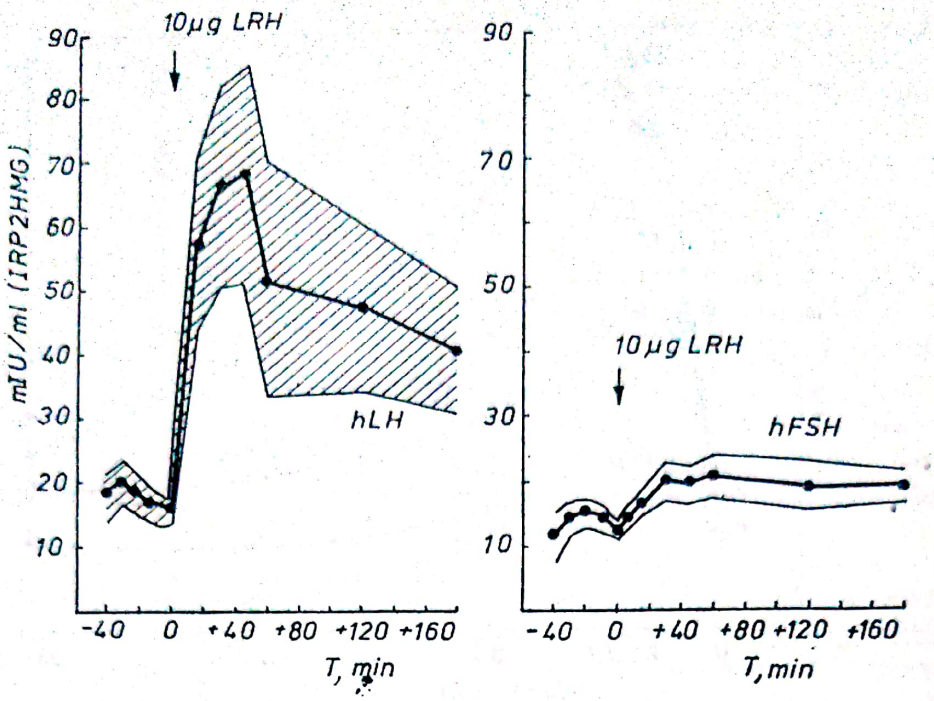


Fig. 8.8. Testul de LRH :

Se pot administra 10—100/µg LRH intravenos şi se dozează LH şi FSH din 20 în 20 minute, minimum o oră. LH seric creşte maximal la 30 minute, cu cel puţin 20 mUI/ml (de regulă creşte de peste 5 ori, deci cu 60—80 mUI/ml). FSH creşte maximal la 30—60 minute, dar numai de 1.5—2 ori. (cu 9—20 mUI/ml). Nivelul estrogenilor şi respectiv a testosteronului plasmatic se modifică discret. (după Vaitukaitis, J. et al., 1974).

fizare de cele hipotalamice. De aceea se preferă dozele mici de LRH (10—50 µg). În cazul deficitelor funcţionale hipotalamice (amenoree psihogene, sindroame amenoree galactoree netumorale, pubertate tardivă), gonadotropii de bază sînt normali, iar răspunsul la LRH superior faţă de normal. În distrucţii hipofizare parţiale răspunsul la LRH diminuă semnificativ (în cazul în care leziunile sînt suficient de importante şi nu folosim doze mari de LRH care să mobilizeze artificial ultimele rezerve de gonadotropi). În leziuni hipotalamice cronice răspunsul la LRH este în general negativ.

3) *Testul la lizinvasopresină* — explorează specific secreţia de ACTH hipofizară, întrucît vasopresina are şi rol fiziologic de releasing hormon pentru ACTH. Se administrează 10 UI LVP intramuscular şi se determină cortizolemia plasmatică sau ACTH. Răspunsul maxim, respectiv o creştere cu 30—50% a cortizolemiei şi cu peste 100% a ACTH plasmatic, se observă la 30 minute ; în leziunile hipofizare primare răspunsul la LVP este diminuat sau absent, în timp ce în leziunile hipotalamice se observă un răspuns normal ; în sindromul Cushing central, răspunsul la LVP este crescut.

5. **TRH, LRH** pot fi determinate radioimunologic în plasmă în laboratoare specializate (tabelul VIII.7). Se susţine că prin această metodă se pot diferenţia leziunile hipotalamice de cele hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

6. **Explorările etiologice** sînt identice cu cele efectuate la pacienții cu diabet insipid central (tab. VIII.4, tul 3), etiologia leziunilor hipotalamice fiind comună (fig. 8.9).

Fig. 8.9. Tomografie și cisternografie. Calcificări (↗) deasupra șeii turcești într-un craniofaringiom hipotalamic cu insuficiență hipofizară secundară.

Explorările funcționale sînt absolut necesare pentru diagnosticul *insuficienței hipofizare secundare* (de cauză hipotalamică). Un exemplu frecvent este amenoreea funcțională, psihogenă ; alt exemplu este sindromul provocat prin secționarea chirurgicală a tijei hipofizare (indicată în cancere endocrinodependente, diabete zaharate cu retinopatie severă etc.). Desfășurarea explorărilor cuprinde două etape :

a) Se constată clinic ca și prin explorarea hormonală a glandelor endocrine țintă și a nivelului seric al adenohormonilor hipofizari că există o insuficientă secreție a unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Întrucît prolactina este inhibată de hipotalamus, creșterea nivelului ei (peste 25 ng/ml ser sau peste 4 ng/ml LCR) în condițiile unei insuficiențe hipofizare, pune o amprentă hipotalamică diagnosticului. Asocierea diabetului insipid este un semn categoric de leziune hipotalamică.

b) Testele dinamice care implică participarea hipotalamusului sînt alterate : testul la clomifen, clorpromazină, la hipoglicemia insulinică, uneori la metyrapon.

c) Testele de stimulare directă a adenohipofizei sînt normale, respectiv testul la TRH, lizinvasopresină și în parte testul la LRH în doze mari.

Galactoreea nonpuerperală și pubertatea precoce adevărată necesită de asemenea investigații funcționale hipotalamice.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A HIPOFIZEI

Adenohipofiza sintetizează hormonul adrenocorticotrop (ACTH), tireotrop (TSH), luteinizant (LH) și foliculostimulant (FSH) și hormoni cu efecte tisulare : somatotrop (STH), prolactina (PRL), α -melanocitostimulator (MSH) și β și γ -lipotrop (LPH). Hormonii adenohipofizari sînt de natură proteică, fie peptide, fie glicoproteine. Reglarea secreției adenohipofizare depinde de concentrația sanguină a hormonilor glandelor endocrine țintă (feed-back lung), de neurohormonii hipotalamici („releasing" sau „inhibiting" hormoni) și de factori metabolici (glicemia pentru ACTH și STH ; aminoacizii și acizii grași liberi sanguini pentru STH etc).

Scanned with OKEN Scanner

Patologia hipofizei este primar hipofizară, dominată de tumorile adenohipofizei secretante sau nesecretante (tabel. VIII.6) și secundar hipofizară în cazul unor leziuni hipotalamice ; există de asemenea sindroame paraneoplazice de tip hipofizar, cancere, mai ales bronhopulmonare, care sintetizează hormonii proteici de tip hipofizar.

Tabelul nr. VIII.6

Clasificarea bolilor hipofizare

I. Primare
1. Acromegalia și gigantismul (Adenom STH-secretor).
2. Boala Cushing (Adenom ACTH-secretor).
3. Sindrom Forbes Albright (Adenom prolactinic secretor).
4. Sindrom Nelson (Adenom ACTH și MSH-secretor).
5. Tireotoxicoza prin adenom TSH-secretor (boală rară).
6. Insuficiența hipofizară primară:
   — monotropă — ex. Nanismul hipofizar STH deficitar.
   — pluritropă — Tumori benigne sau maligne hipofizare.
   — Sindrom Sheehan (necroza hipofizară postpartum).
   — Iatrogen (hipofizectomie chirurgicală sau radioterapică).
   — Cauze rare.

II. Secundare (hipotalamice) (vezi tabelul VIII.3).

III. Paraneoplazice (cancere bronhopulmonare, timice, pancreatice etc.).
1. Boala Cushing. Secreție de tip ACTH (uneori și de alfa sau beta MSH).
2. Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH tumoral cu secreție de tip vasopresină).
3. Pubertatea precoce adevărată sau ginecomastia (secreție LH-like sau HCG-like). Se asociază uneori și tireotoxicoza (secreție TSH-like).
4. Galactoree paraneoplazică (secreție de tip prolactină).

Explorarea funcțională a adenohipofizei se efectuează de regulă pentru fiecare hormon în parte prin metode indirecte și metode directe (tabel VIII.7).

HORMONUL SOMATOTROP (STH, HGH)

Indirect. 1) *Morfograma.* Dintre datele morfogramei (tabel VIII.8, VIII.9), talia la o anumită vîrstă depinde, între alți factori, și de hormonul somatotrop.

2) *Ritmul creșterii staturale* (fig. 8.10) este un indicator sensibil la deficitul sau excesul de STH, dar depinde și de nutriție, factori genetici, ca și de hormonii tiroidieni, gonadici și corticosuprarenali.

3) *Vîrsta osoasă* (fig. 8.11) este vîrsta cronologică la care apar nucleii de osificare și la care se termină osificarea. În nanismul prin deficit de STH, vîrsta osoasă întîrzie proporțional cu vîrsta taliei, iar cartilajele de creștere pot rămîne deschise pînă la decada a 4-a de viață ; în nanismul tiroidian vîrsta osoasă întîrzie mai mult decît vîrsta taliei.

4) *Glicemia și proba hiperglicemiei provocate* poate arăta prezența unui diabet zaharat secundar, în acromegalie și boala Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.7

Valorile normale bazale ale hormonilor hipotalamici şi hipofizari

Hipotalamus				
Argininvasopresina (AVP)	plasmă		1—8	pg/ml
Neurofizine	plasmă		1—3	ng/ml
Tireotrop-releasing hormon (TRH)	plasmă		5—60	pg/ml
Luteinizing-releasing hormon (LRH)	plasmă		10—50	pg/ml
Adenohipofiza				
Somatotrop (STH)	ser		3—8	ng/ml
Prolactina (PRL)	ser		2—20	ng/ml
LH, hormon luteinizant	ser	bărbat,	5—20	mUI/ml
		femeie faza foliculară	5—20	mUI/ml
		femeie faza luteală	5—20	mUI/ml
		femeie vîrf ovulator	30—80	mUI/ml
FSH, hormon foliculo-stimulant	ser	bărbat	5—20	mUI/ml
		femeie f. foliculară	5—20	mUI/ml
		femeie f. luterală	5—15	mUI/ml
		femeie vîrf ovulator	15—30	mUI/ml
TSH, hormon tireotrop	ser		1—8	μUI/ml
ACTH, hormon adreno-corticotrop	plasmă		10—60	pg/ml

5) *Acizii graşi liberi* sînt mobilizaţi de STH şi cresc în acromegalie. Activitatea somatotropului mai poate fi evaluată indirect prin determinarea fosfatazei alcaline, a hidroxiprolinei urinare, a calciuriei.

Direct. 1) *Somatotropul seric* se poate doza radioimunologic şi are valori normale de 3—8 ng/ml (valori mai ridicate la copiii mici) (tab. VIII.7). STH seric creşte în hipoglicemii, stress, efort, în somn şi în prezenţa unor aminoacizi ca glicocolul şi arginina. La pacienţii care merg pînă la laborator sau sînt speriaţi de puncţia venoasă valorile STH seric pot fi anormal crescute. Valorile bazale nu au semnificaţie diagnostică pentru sindroamele de deficit de STH, inclusiv nanismul hipofizar, ci doar pentru acromegalie unde nivelul STH creşte la zeci sau sute de nanograme per ml.

2) *Somatomedinele* — peptide sintetizate în ficat, reprezintă mediatorul hormonal al acţiunii tisulare a STH. Se dozează radioimunologic sau cu metoda radioreceptorului în laboratoare specializate.

Teste dinamice. 3) Stimulare a STH

a) *Testul hipoglicemiei provocate cu insulină* (0,10 U/kg corp i.v. la adulţi, 0,05 U/kg corp. i.v. la copii). În nanismul prin deficit de STH, nivelul STH seric rămîne sub 5 ng/ml ; la un răspuns între 5—10 ng/ml testul se repetă. Răspunsul normal al STH este favorizat de administrarea estrogenilor (dietilstibestrol : 3 mg per os timp de 3 zile).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII. 8

Morfograma: 10 dimensiuni corporale la băieții între 3—18, ani din România

(după I. Florea, M. Popa., V. Ionescu, M. Ciovîrnache, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", 1975)

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol (cm)		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	96.46	4.010	15.06	1.685	44.10	2.742	21.26	1.110	17.11	0.937
4	101.56	4.707	16.43	2.011	47.44	2.941	22.18	1.231	17.68	0.998
5	108.87	5.137	18.66	2.536	51.90	3.242	23.61	1.285	18.66	1.136
6	115.47	5.637	21.10	3.044	56.24	3.854	24.89	1.245	19.60	1.299
7	119.87	5.186	22.60	2.842	58.79	3.277	25.66	1.315	20.19	1.212
8	126.43	5.322	25.86	4.022	63.33	3.352	27.26	1.748	21.78	1.552
9	132.35	5.682	29.02	4.930	67.01	3.993	28.29	2.080	22.70	1.729
10	136.44	5.928	32.26	6.406	69.81	3.967	29.25	1.865	23.51	2.028
11	141.25	6.271	35.00	5.851	72.96	4.269	30.21	1.643	24.53	1.678
12	147.66	8.019	39.74	8.410	76.69	5.228	31.15	2.072	25.74	2.063
13	152.58	8.174	43.21	7.865	79.91	4.919	32.39	2.206	26.63	2.239
14	160.25	9.427	49.78	9.144	83.73	5.271	34.22	2.605	28.26	2.309
15	165.12	8.016	54.48	9.410	86.09	4.907	35.31	2.512	29.56	2.283
16	171.03	6.949	61.15	9.073	88.66	4.780	37.27	2.093	30.86	1.882
17	172.16	6.687	63.61	8.800	88.79	4.716	37.98	2.089	31.11	1.676
18	173.19	6.177	65.07	8.225	89.28	4.289	38.72	2.205	31.42	1.605

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol (cm)		Circumferința toracelui (cm)		Circumferința abdomenului (cm)		Circumferința bazinului (cm)		Circumferința capului (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73.75	3.480	51.93	2.001	49.51	2.505	52.45	2.845	49.92	1.438
4	78.30	4.167	53.26	2.182	50.20	2.528	54.12	3.098	50.42	1.347
5	84.78	4.453	55.20	2.595	51.39	2.946	56.89	3.803	51.04	1.382
6	90.65	4.740	57.19	2.838	52.37	3.191	59.35	4.263	51.51	1.401
7	94.42	4.419	58.14	3.037	53.04	3.357	61.02	4.041	51.70	1.492
8	100.28	4.696	61.36	4.430	54.96	4.789	65.35	5.030	51.97	1.406
9	105.67	5.017	63.44	4.324	56.76	5.012	68.56	5.382	52.49	1.464
10	109.44	5.357	65.78	4.956	58.38	5.465	71.02	6.388	52.99	1.540
11	113.77	5.504	67.72	4.622	59.36	4.752	73.39	5.751	53.25	1.450
12	119.28	7.161	70.47	5.824	61.20	5.835	76.50	6.618	53.61	1.500
13	123.62	7.141	73.24	5.714	63.43	5.362	79.04	6.108	53.80	1.503
14	130.33	7.898	77.36	6.193	65.29	5.347	83.44	6.516	54.65	1.673
15	134.42	6.924	80.98	6.185	67.86	5.680	86.55	6.244	55.00	1.557
16	139.57	6.175	85.53	5.708	70.11	5.568	90.06	5.578	55.68	1.668
17	140.61	6.116	87.47	5.819	70.85	5.196	91.64	5.443	55.99	1.673
18	141.31	5.333	88.82	5.780	71.28	5.578	92.28	4.925	55.89	1.366

$\bar{X}$ media aritmetică
σ deviația standard.

Scanned with OKEN Scanner

Morfograma: 10 dimensiuni corporale la fetele între 3—18 ani, din România

(după I. Florea, M. Popa, V. Ionescu, M. Ciovîrnache, Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon", 1975).

Vîrsta (ani)	Statura (cm)		Greutatea (kg)		Pubis-sol (cm)		Diametrul biacromial (cm)		Diametrul bitrochanterian (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	95.29	4.414	14.63	1.677	44.26	2.747	21.04	1.213	17.09	1.346
4	100.90	4.431	16.30	1.931	47.47	2.765	22.13	1.225	17.75	0.951
5	108.40	5.370	18.59	2.761	52.18	3.265	23.50	1.265	18.67	1.188
6	114.54	5.036	20.81	2.918	55.89	3.124	24.64	1.264	19.68	1.187
7	119.16	5.932	22.73	3.757	59.00	3.745	25.55	1.690	20.42	1.613
8	126.70	5.807	25.84	4.307	63.80	3.739	27.98	1.763	21.77	1.837
9	131.61	6.101	28.75	5.034	67.01	4.207	28.26	1.910	22.95	1.787
10	136.36	6.957	32.01	6.664	70.40	4.293	29.18	1.816	24.14	2.043
11	142.51	6.938	35.82	6.783	74.05	4.665	30.50	1.866	25.39	2.087
12	149.32	7.547	41.59	7.914	76.67	4.548	31.84	2.025	27.08	2.196
13	154.05	6.454	46.09	7.951	80.02	4.129	32.83	1.850	28.58	2.321
14	157.38	6.026	50.76	7.923	81.34	4.113	33.83	1.765	29.70	1.905
15	158.41	5.293	52.52	7.803	81.59	3.973	34.13	1.689	30.33	1.840
16	159.10	5.884	54.05	7.896	81.84	4.146	34.31	1.719	30.81	1.861
17	160.05	6.012	56.48	7.799	81.77	4.050	34.47	1.732	30.97	1.855
18	159.58	5.278	55.54	6.577	81.78	3.938	34.51	1.665	30.79	1.672

Vîrsta (ani)	Manubriu-sol (cm)		Circumferința toracelui (cm)		Circumferința abdomenului (cm)		Circumferința bazinului (cm)		Circumferința capului (cm)	
	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ	$\bar{X}$	σ
3	73.30	3.440	51.15	2.172	49.35	2.257	53.52	3.248	48.17	1.289
4	78.36	4.206	52.52	2.208	50.10	2.863	55.22	3.178	49.47	1.390
5	84.69	4.616	54.17	2.726	50.68	3.250	58.26	4.141	49.88	1.456
6	90.10	4.569	55.97	2.910	51.73	3.363	60.94	4.157	50.52	1.431
7	94.06	5.122	57.61	3.465	52.75	4.272	63.08	5.340	50.93	1.489
8	100.74	5.057	60.30	4.408	54.07	4.485	66.47	5.294	51.45	1.653
9	105.27	5.308	62.62	4.884	55.75	5.227	69.98	5.785	51.99	1.410
10	109.57	6.406	65.35	5.695	56.98	5.711	72.39	6.877	52.09	1.479
11	115.05	6.123	68.57	5.631	58.84	5.439	76.30	6.565	52.82	2.122
12	120.72	6.479	72.75	6.038	60.63	5.118	80.78	7.332	53.16	1.467
13	125.20	6.331	75.70	5.288	62.03	5.561	85.51	6.794	53.72	1.449
14	127.84	5.324	78.57	5.308	64.07	5.837	89.46	6.348	53.97	1.434
15	128.75	4.898	79.84	5.618	63.92	5.921	91.39	6.552	54.15	1.444
16	129.57	5.281	80.62	5.159	64.25	5.679	92.72	5.887	54.28	1.467
17	130.27	5.463	81.66	5.187	64.49	5.377	94.50	6.041	54.46	2.109
18	129.79	4.678	81.46	5.044	63.68	4.553	94.33	5.659	54.31	1.360

$\bar{X}$ Media aritmetică.
σ Deviația standard.

Scanned with OKEN Scanner

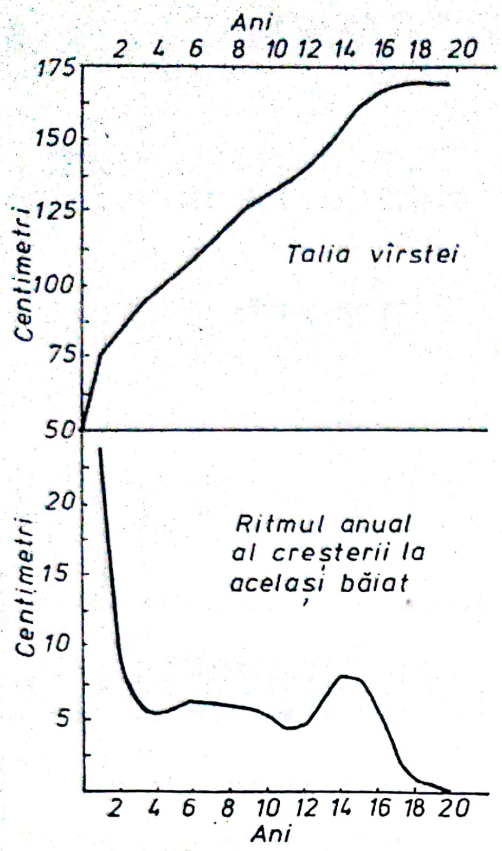


Fig. 8.10. Curba taliei şi a ritmului creşterii unui bărbat de la naştere pînă la vîrsta adultă. (după Falkner, F. 1962).

b) *Testul la glicocol* este utilizat în ţara noastră pentru stimularea secreţiei de STH în locul testului la arginină (Popa M. et al., 1975). Se foloseşte numai la copii (fig. 8.12). Interpretarea este la fel ca pentru dozarea STH în testul hipoglicemiei provocate.

c) *Testul la glucagon* (1 mg i.m.) creşte STH seric între 90—180 minute (fig. 8.13), iar testul la L-Dopa 10 mg/kg corp la copii, per os (1 g la adult) creşte STH între 45—90 min. Aceeaşi interpretare este valabilă la toate testele de stimulare a STH. De regulă, în nanismul hipofizar diagnosticul, ca şi tratamentul cu somatotrop uman, se indică după efectuarea a două teste diferite de stimulare a STH, de exemplu, la hipoglicemie şi la glicocol.

Inhibiţie a STH. Testul hiperglicemiei *provocate*, cu dozarea somatotropului. La normal somatotropul scade sub 5 ng/ml în cursul hiperglicemiei ; în acromegalia evolutivă, valorile STH se menţin peste 5 ng/ml.

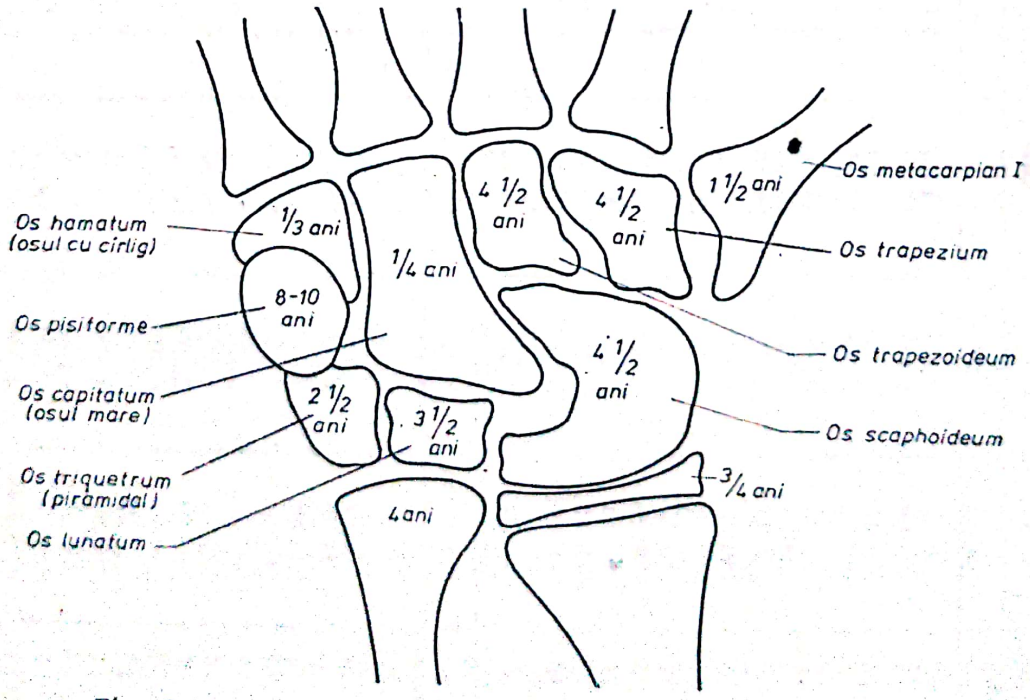


Fig. 8.11 Vîrsta osoasă la nivelul oaselor carpiene. Este marcată numai vîrsta medie la care apar nucleii de osificare.

Scanned with OKEN Scanner

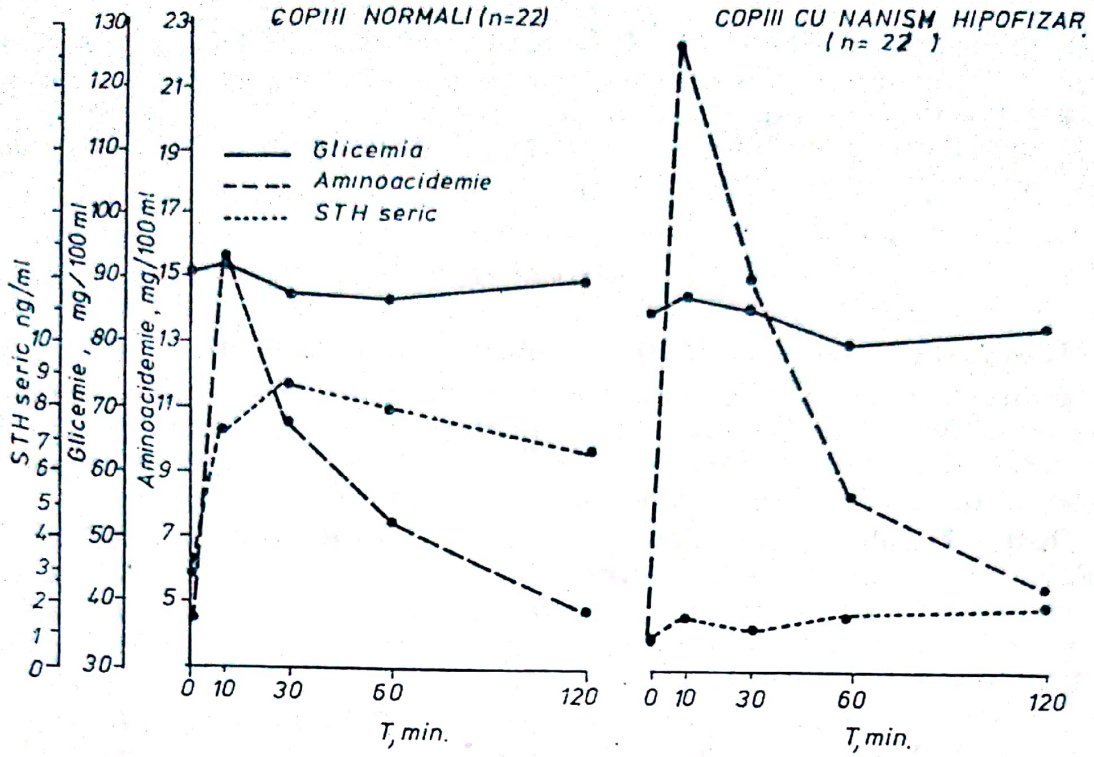


Fig. 8.12. Testul la glicocol cu determinarea STH la copii :
După glicocol i.v. 250 mg/kg corp creşterea maximă a STH seric are loc între 10 şi 30 minute, coincizînd cu nivelul maxim al aminoacidemiei. La copiii normali nivelul STH depăşeşte 5—10 ng/ml. La copiii cu nanism hipofizar concentraţia STH rămîne sub 5 ng/ml. Procentul de cazuri fals negative este acelaşi ca pentru testul hipoglicemiei insulinice (după P o p a M. et al., 1975).

PROLACTINA (PRL)

Direct. Bazal. 1). *PRL serică* se determină radioimunologic (tab. VIII. 7). Nivelul bazal creşte moderat, peste 25 ng/ml în unele sindroame hipotalamice (ex. unele amenoree psihogene, unele sindroame amenoree-galactoree, unele tumori hipotalamice, unele diabete insipide) şi creşte marcat — la valori de sute nanograme per ml — în adenomul hipofizar secretant de prolactină (sindrom Forbes Albright).

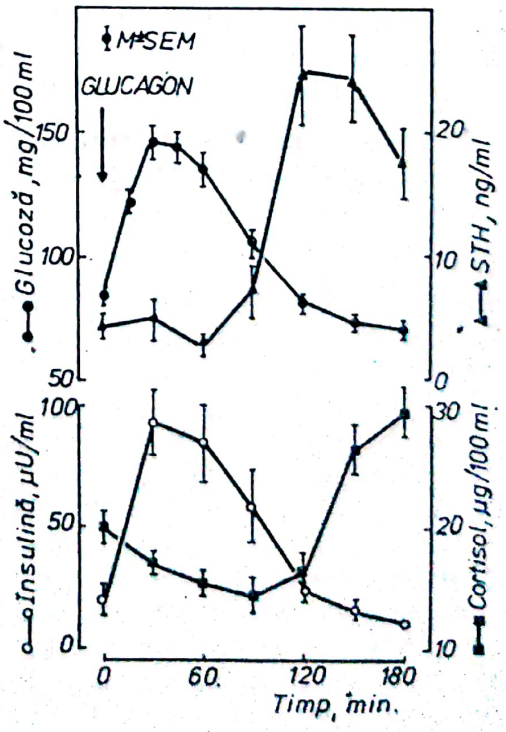


Fig. 8.13. Testul la glucagon cu dozarea somatotropului, a cortizolului, a insulinei imunoreactive şi a glicemiei, efectuat la 26 copii normali (după *Vanderschueren-Lodeweyck M.* et. al., 1974).

Dinamic. 2). a) *Testul la TRH* (administrarea TRH 0,2 mg i.v.) creşte secreţia PRL mai ales la acromegali, dar şi la normali dacă hipofiza are rezerve de PRL (fig. 8.7) ; b) în explorarea secreţiei PRL mai pot fi utilizate şi teste de **inhibiţie** cu *L-Dopa* şi de stimulare cu *Clorpromazină* (vezi capitolul „Hipotalamus").

GONADOTROPII

Hormonul luteinizant (LH) şi foliculostimulant (FSH).

Indirect. Examenul ginecologic şi explorarea hormonilor estrogeni şi a ovulaţiei, respectiv examenul andrologic şi explorarea hormonilor androgeni şi a spermatogenezei, sînt indicatori ai secreţiei eficiente de gonadotropi hipofizari (vezi capitolul ovar, testicul).

Direct. Bazale. 1) Gonadotropii urinari — se determină simultan LH şi FSH, cu testul biologic al creşterii uterului sau ovarului şoarecelui imatur. Metoda are o sensibilitate redusă. La adulţi valoarea normală de 5—20 unităţi uterine de şoarece/urina din 24 ore creşte la peste 50 uş/24 ore la ovulaţie şi în postmenopauză.

2) *LH şi FSH seric* — se determină radioimunologic, iar valorile normale (tab. VIII.7) prezintă variaţii fazice în cursul ciclului menstrual ; se remarcă vîrful secretor care declanşează ovulaţia. Nivelul bazal al gonadotropilor creşte la zeci de miliunităţi/ml (mU/ml) în menopauză şi în sindroamele distructive gonadice şi la sute de mii de mU/ml în pubertatea precoce paraneoplazică. Secreţia fazică ovulatorie de LH dispare în cazul ciclurilor anovulatorii şi în sterilităţile centrale. În amenoree gonadotropii prezintă o secreţie tonică fie crescută (leziuni ovariene), fie normală sau scăzută (amenoree centrale), însă secreţia ovulatorie de LH şi FSH lipseşte aproape constant. Deoarece concentraţia serică a LH şi FSH suferă variaţii ultradiene, o valoare diagnostică mai mare decît dozarea în eşantioane izolate de ser o au dozările radioimunologice în urină de 24 ore (tabel VIII.23).

Teste dinamice. Stimulare.

3) *Testul la LRH* (25—200 μg i.v.) cu dozarea LH şi FSH seric, explorează integritatea funcţională a axului hipotalamo-hipofizar (vezi cap. Hipotalamus, pag. 355).

4) *Testul la clomifen* (50—100 mg per os, 5 zile) cu dozarea LH şi FSH seric, explorează integritatea hipotalamusului (fig. 8.6) şi are valoare diagnostică numai dacă hipofiza este indemnă.

5) *Testul la gonadotropi* cu dozarea estrogenilor şi/sau progesteronului. Se administrează preparate cu efecte mixte LH-FSH (ex. HCG = gonadotropi corionici) în doze de 3000 UI i.m. pe zi, timp de 3 zile. Dacă ovarul nu prezintă leziuni primare, estrogenii serici şi urinari cresc. Pentru a explora mai corect posibilitatea ovulatorie a ovarului, stimularea se face cu preparate cu raport egal FSH/LH (ex. HMG = gonadotropi din urina femeii la menopauză) în doză de 75—150 UI/zi 10—15 zile pînă cînd nivelul estrogenilor urinari ajunge la 50—100 μg/zi şi apoi se administrează LH hipofizar sau HCG 5.000—10.000 U. Se dozează apoi complexul pregnandiol urinar (mg/zi) sau progesteronul

Scanned with OKEN Scanner

plasmatic (ng/ml) și astfel se observă dacă s-a format corpul galben, respectiv dacă s-a declanșat ovulația. Răspunsul normal arată prezența unui ovar indemn. Dacă în cursul testului la gonadotropi cresc marcat androgenii urinari (17 cetosteroizii sau testosteronul), putem suspecta un sindrom virilizant netumoral ovarian.

Inhibiție. 6) Supresia cu estrogeni (ethinylestriadiol 200—500 μg într-o singură doză per os, zilnic 3—4 zile) sau testosteron (100 mg im × × 3—4 zile) scade nivelul LH seric cu peste 60% și al FSH cu 40% în ziua a treia.

TIREOTROPUL HIPOFIZAR (TSH)

Indirect — explorarea morfologică și funcțională a tiroidei și a hormonilor tiroidieni pot indica uneori secreția TSH hipofizar.

Direct.

Bazal. 1) *TSH seric* se determină radioimunologic, valorile lor normale fiind în jur de 1—8 μU/ml (1—3 ng/ml). Creșterea nivelului bazal al TSH este cel mai sensibil indicator al hipotiroidiei primare.

Stimulare. 2) *Testul la TRH cu dozarea TSH seric* (vezi capitolul „Hipotalamus"); un răspuns diminuat sub 5 μU/ml indică sau leziuni hipofizare extinse sau tireotoxicoză. Dozarea TSH plasmatic este și un indicator al receptivității axei hipofizotiroidiene.

Inhibiție. Supresia cu triiodotironină (Proba Werner) scade nivelul TSH seric însă acest fapt are rareori valoare diagnostică.

ADRENOCORTICOTROPUL HIPOFIZAR (ACTH)

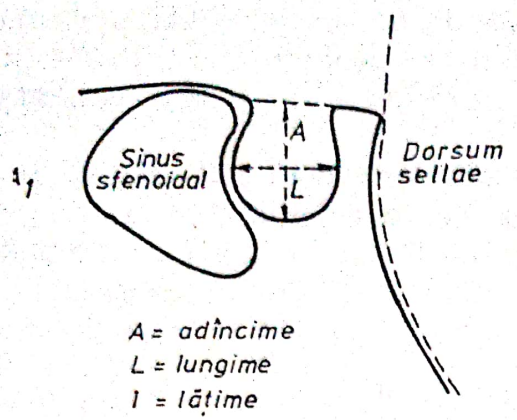
Indirect — explorarea hormonilor corticosuprarenali este un indicator al secreției hipofizare de ACTH (vezi cap. corticosuprarenala).

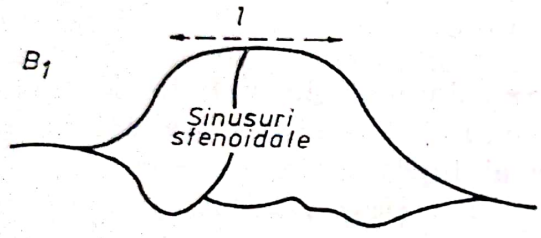
Direct.

Bazal. 1) *ACTH* se dozează radioimunologic în plasmă și are un nivel normal de 10—60 pg/ml. Concentrația serică prezintă variații circadiene, dar și variații episodice, de aceea dozările în eșantioane singulare de plasmă au valori diagnostice reduse. Concentrația ACTH plasmatic crește peste 100 pg/ml atît în boala Cushing de cauză centrală cît și în boala Addison. Valori ale ACTH de sute și mii de pg/ml indică un sindrom Nelson sau un sindrom Cushing paraneoplazic cu producție ectopică de ACTH.

Stimulare. 2) *Testul cu metyrapon* și dozarea 17 hidroxisteroizilor urinari indică indirect rezervele hipofizare de ACTH (cap. Hipotalamus, pag. 353), iar testul la dexametazon cu dozarea de 17 OHCS urinari și a cortizolului plasmatic pune diagnosticul de boală Cushing centrală (cap. Corticosuprarenala, pag. 380).

Scanned with OKEN Scanner





$$Volum = \frac{1}{2}(L \times A \times l)$$

Minim 240mm³ | Mediu 594mm³ | Maxim 1092mm³

Se efectuează cu ajutorul unui test indirect : radiografia de șa turcească, repetată după un interval de timp (de obicei 5—6 luni). Ea se efectuează în mod corect atît de profil cît și de față, pentru a i se putea calcula volumul (fig. 8.14). Limitele maxime admise pentru adult sînt : 1100 mm^3 volumul, 130 mm^2 suprafața, 12 mm adîncimea, 15 mm lungimea și 19 mm lățimea. La copii volumul selar mediu se poate calcula după vîrsta de 3 ani cu formula : 325 + 3.25/înălțimea în cm. Mărimea șeii turcești indică cu o precizie de 87% mărimea hipofizei, creșterea progresivă a șeii turcești sau apariția unui dublu contur pledînd pentru dezvoltarea unei tumori hipofizare. Excepția de la regulă o prezintă sindromul de „șa turcească goală". În aceste cazuri, ca și în tumorile care rup diaphragma sellae, diagnosticul corect se pune numai pe baza pneumoencefalotomografiei fracționate (cisternografia optochiasmatică) cu poziționarea corectă a capului pacientului (fig. 8.15). Dozarea hormonilor adenohipofizari în LCR dă unele indicații asupra integrității diafragmei selare.

Explorările funcționale hipofizare furnizează elemente în precizarea diagnosticului tumorilor hipofizare, a nanismelor și a insuficienței hipofizare.

În cazul tumorilor hipofizare secretante, precizarea etiologiei și a evoluției o fac determinările hormonilor adenohipofizari sau periferici implicați (tab. VIII.7) și radiografiile de șa turcească. De regulă hormonii secretați în exces trebuie determinați în cursul probelor de inhibiție (cu glucoză pentru STH, cu dexa-

Fig. 8.14. Volumul șeii turcești :
A_1. Schema șeii turcești de profil și (B_1) de față. B_2. Radiografie de față. Săgeata marchează fundul șeii turcești. Valorile și formulele de calcul după metoda Di Chiro, G., Nelson B, 1962.

Scanned with OKEN Scanner

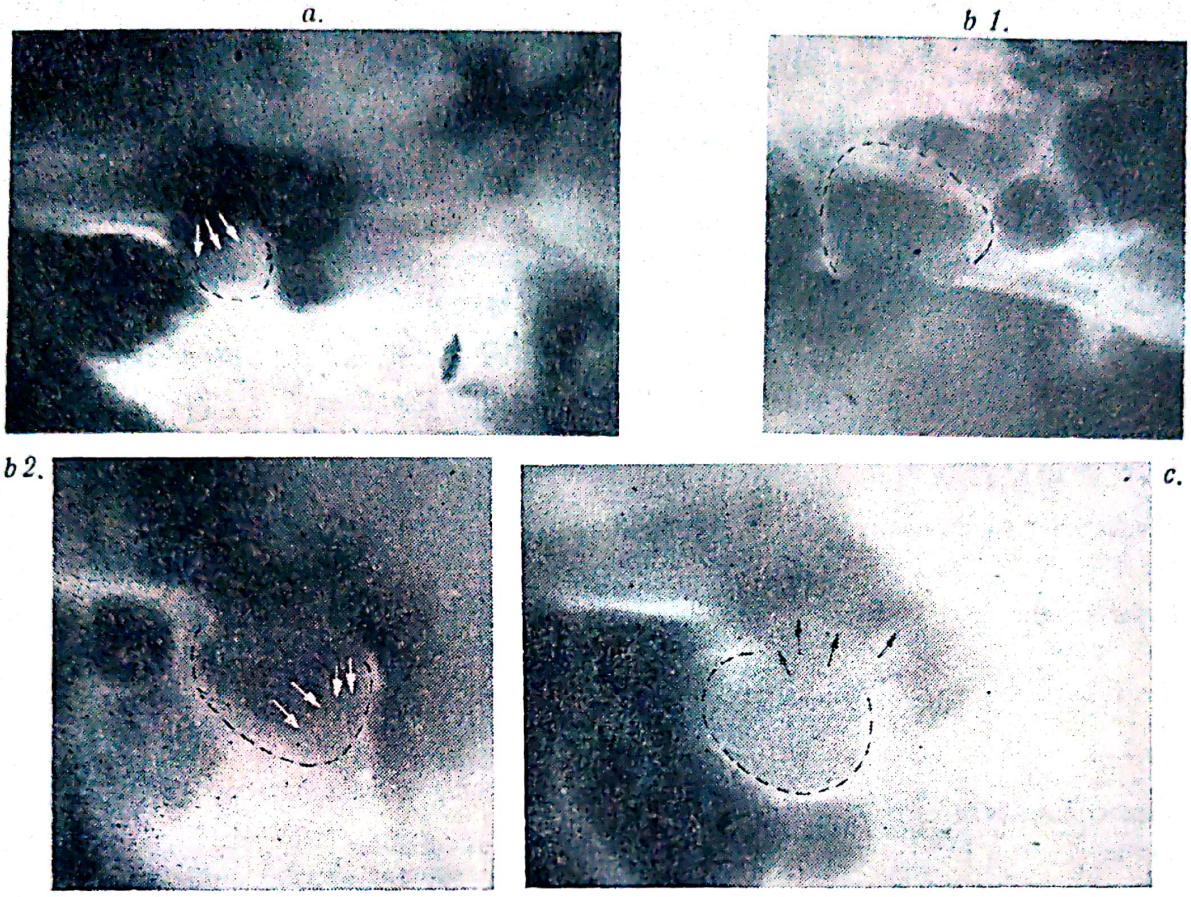


Fig. 8.15. Cisternografie optochiasmatică :

a) Şaua turcească (— — —) şi diaphragma sellae (↗) cu aspect normal. Cazul AS ♀ 55 ani (Colecţia Coculescu M., Login S. S.) ; b) Sindrom de şa turcească „goală". Cazul P.A. ♀ 31 ani. Şaua turcească s-a lărgit progresiv prin hernierea intraselară a spaţiului subarahnoid. Se observă tomografia simplă şi tomografia cu cisternografie optochiasmatică cu aerul (↗) intrat în interiorul şeii turceşti (— — —) (Colecţia, Coculescu M., Login S. S., 1978 ; c) Adenom hipofizar cu extensie supraselară. Cazul C.E. ♀ 47 ani. Şaua turcească lărgită moderat (— — —). Aerul delimitează extensia tumorală (↗) (după Coculescu M., Login S.S.).

metazon pentru cortizol, cu L-Dopa pentru prolactină etc.), deoarece caracteristica tumorilor este prezenţa secreţiei autonome, neinhibată de aceste teste. Radiografiile seriate ale şeii turceşti cu cisternotomografia periselară precizează atît prezenţa tumorilor, cît şi extensia lor.

Nanisme. După ce se exclud bolile generale afectînd nutriţia, metabolismul şi oxigenarea tisulară, morfograma va indica un nanism armonic în cazul deficitului de STH sau somatomedin, în sexualizări precoce şi în unele nanisme genetice. Nanismul dizarmonic se întîlneşte în hipotiroidie, exces cortizolic sau în boli genetice. Vîrsta osoasă, aprecierea dezvoltării intelectuale şi a sexualizării şi mai ales explorările hormonale precizează diagnosticul.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A TIROIDEI

Hormonii tiroidieni, tiroxina (T_4) şi triiodotironina (T_3) sînt sintetizaţi de celulele foliculare, iar calcitonina se secretă din celulele parafoliculare. În sînge T_4 şi mai puţin T_3 sînt legaţi de proteine, în ordinea afinităţii, de globuline (TBG), prealbumine (TBPA) şi albumine (TBA).

Numai fracțiunea liberă (0,03% T_4 și 0,3%T_3) este activă la nivelul țesular și este factor de reglare a axului hipofizo-tiroidian. Timpul de înjumătățire al T_4 este de 6—7 zile, al T_3 de 2—3 zile. 30% din T_4 este convertită periferic în T_3 și reprezintă calea de formare a majorității T_3 circulante, care este de 3 ori mai activă decît T_4.

Explorarea funcțională a tiroidei are în vedere funcțiile hormonilor tiroidieni (morfogenetice și metabolice), reglarea acestei glande de către hipofiză, hipotalamus, autoreglarea prin mecanisme intratiroidiene, precum și patologia tiroidei (tab. VIII.10).

Tabelul nr. VIII.10

Clasificarea funcțională a bolilor tiroidiene

Gușa netoxică simplă	— Gușa endemică (Distrofia endemică tireopată, Milcu). — Gușa sporadică
Hipotiroidism (mixedem)	— Primar (tiroidian) — Secundar (hipofizar) — Terțiar (hipotalamic).
Hipertiroidia	— Hipertiroidie exoftalmică (boala Graves Basedow). — Hipertiroidia neexoftalmică — Gușa hipertiroidizată — Adenomul toxic (T_4 și T_3, sau numai T_3). — Tireotoxicoza factitia — Tireotoxicoza cu triiodotironină (T_3) — Tumori hipofizare sau ectopice secretoare de TSH.
Tumori tiroidiene	— Adenom — Carcinom — al epiteliului folicular — medular — secretant de calcitonină (CT) — secretant de CT și ACTH, serotonină, prostaglandine. — nediferențiat
Tiroidite	— Subacută sau acută nesupurativă — Autoimună Hashimoto (cronică limfocitară) — Cronică fibroasă invazivă — Piogenă (acută supurativă) — Cronică nesupurativă specifică (ex. tuberculoză, sifilis).

Probe indirecte (tab. VIII. 11). 1) *Metabolismul bazal* (MB) — măsoară cheltuielile energetice în termenii cantității de oxigen consumată în stare bazală. Se presupune că energia echivalentă pentru 1 l oxigen (în condițiile unui cotient respirator de 0,02) este de 4.83 calorii. Valorile se exprimă ca procent al diferenței față de valoarea medie a individului normal, de același sex, vîrstă și suprafață corporală cu pacientul. Valorile normale la populația din țara noastră sînt între 0 și + 15%. MB crește la aproximativ 95% din cazurile cu hipertiroidie și scade la aproximativ 80% din cazurile cu hipotiroidie. Numeroși factori extratiroidieni influențează MB (tab. VIII.12) mai ales în sensul creșterii lui. Testul este neconcludent la pacienții nervoși, la care se repetă după sedare.

2) *Reflexograma achiliană* — măsoară durata relaxării musculare în timpul reflexului provocat prin percutarea tendonului lui Achile. Se folosește un fotomotograf, care înregistrează variațiile curentului electric generat de o celulă fotoelectrică în fața căreia se mișcă piciorul. Valorile normale 240—340 msec. Relaxarea este mai rapidă în hipertiroi-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.11

Valori normale în explorarea tiroidei

Probe directe

In vitro				
TRH tireotrop-releasing hormon pg/ml plasmă				5—60
TSH tireotrop hipofizar (TSH)		(ng×3,33 = μU/ml)	ser	1—5
LATS stimulatorul tiroidian cu acțiune lungă (LATS)		% din reactivitatea inițială.	ser	sub 150%
T_4	Tiroxina	μg/100 ml	ser	6—12
T_4I	T_4I (adică $T_4 \times 0.65$)	μg/100 ml	ser	3.5—7.5
PBI	Iod legat proteic	μg/100 ml	ser	4—8
BEI	Iod extractibil cu butanol	μg/100 ml	ser	3—6.4
T_3	Triiodotironina (RIA)	ng/100 ml	ser	75—175
RT_3	Test răşini-T_3	%		27—35
T_7	Indexul tiroxinei libere	$T_4 \times RT_3$		2—5
	Indexul tiroxinei libere, calcul Dimitriu	$\frac{T_4 \times [RT_3 - 17]}{100}$		0.65—2.0
In vivo				
Radioiodocaptarea	I^{131}	2 h:10—20%		24 h = 20—50%
Scintigrafie:	Izotop	Doza	Efect radiant	Durata probei
	I^{131}	25—50μCi	25—30 rad.	24 h.
	Tc^{99}	1 m Ci	500 mrad	2 h.
Probe indirecte				
Metabolismul bazal (MB)		%		0+ 15
Reflexograma achiliană		msec.		240—340
QKd		msec.		185—235
Colesterolemia		mg%		150—250
Exoftalmometrie		mm		sub 16

dism, însă numai la 22% din cazuri, şi mai lentă în hipotiroidism. Valori prelungite se mai întîlnesc în psihoze, după medicaţia cu propanolol, reserpină, potasiu.

3) *Qkd.* Se calculează intervalul de timp dintre unda QRS de pe EKG şi sunetul arterial (Korotkov) înregistrat simultan la artera brahială, în momentul tensiunii arteriale diastolice. Valoarea normală este între 186—235 msec. În hipertiroidism scade la 155 msec., în hipotiroidism creşte peste 270 msec. Testul este valabil şi la pacienţii cu cardiotireoză sau fibrilaţie atrială, şi nu depinde de produşii iodaţi organici sau anorganici diferiţi de hormonii tiroidieni, administraţi pacientului. Se recomandă ca „screening-test" în diagnosticul hipo- şi hipertiroidiilor (D. Popovici).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.12

Factori extratiroidieni care influenţează metabolismul bazal

(după Ingbar, Woeber, 1974, modificat).

Cresc metabolismul bazal:

Stările febrile.
Boli ale sistemului nervos: Nevroză astenică, Manie, Sindroame hiperkinetice: coree, tremor, ticuri.
Boli cardiovasculare: Insuficienţa cardiacă congestivă. Hipertensiunea arterială, Stenoză sau coarctaţie de aortă, anevrism arteriovenos.
Boli respiratorii: Obstrucţii traheobronhice, Emfizem pulmonar, Pneumopatii.
Boli hematologice: Leucemie, Anemie severă. Policitemie.
Boli endocrine: Feocromocitom, Acromegalie, Diabet insipid, sindrom Cushing.
Boli dermatologice.
Sarcina.

Erori în pregătirea pacientului: anxietate, oboseală, medicamente tip coffeină, efedrină, adrenalină, hormoni tiroidieni, fumat, alimentare recentă.

Erori în timpul testului — zgomot, temperatură externă, pat incomod, clamă nazală prea puternică, proteză dentară.

Scad metabolismul bazal:

Boli: Astenia postinfecţioasă, boala Addison, nefroza, anorexia nevrosa.
Denutriţia şi malnutriţia.
Erori tehnice de înregistrare: carbonat de sodiu uzat etc.

4) *Colesterolemia serică* — indicator nespecific, are valori crescute în hipotiroidismul primar.

5) *Vîrsta osoasă* (fig. 8.11) este indicator de o deosebită valoare practică în depistarea mixedemului congenital, în care vîrsta osoasă întîrzie mai mult decît vîrsta taliei.

Directe. Bazale. 1) *Tiroxina serică* — se măsoară cu metoda Murphy-Pattee sau radioimunologic, metode specifice spre deosebire de vechea determinare a tiroxinei pe baza conţinutului ei în iod (metoda PBI — a iodului legat proteic). Principiul metodei Murphy-Pattee este de a compara T_4 extrasă din serul pacientului, cu o cantitate cunoscută de T_4 stabil (standardul), pe baza capacităţii lor de a înlocui T_4 marcat dintr-o mixtură proteică conţinînd „tiroxin-binding globulin" (TBG). Valori normale pentru T_4 (Murphy-Pattee sau RIA) sînt 5—12 μg/ml; cresc în hipertiroidie şi scad în hipotiroidie. Valorile acestui parametru pot fi exprimate şi în termenii iodului conţinut în tiroxină (T_4I) înmulţind valoarea T_4 cu coeficientul 0,65 (valoarea fracţiei molare din T_4 care este iod). T_3 nu interferează testul decît dacă creşte la valori deosebit de mari (de 7—10 ori), deoarece se leagă de TBG mult mai slab. În interpretarea rezultatelor o deosebită atenţie trebuie să acordăm capacităţii de legare a proteinelor serice, deoarece T_4 seric total variază paralel cu concentraţia TBG seric, indiferent de starea funcţională a tiroidei.

2) *Iodul legat proteic (PBI)* — valori normale 4—8 μg/100 ml — indică nivelul T_4 şi în mică măsură T_3 seric, pe baza conţinutului lor în iod. Metoda a reprezentat mulţi ani singura cale de determinare a T_4 în clinică şi, este nespecifică (determină o varietate de compuşi exogeni

Scanned with OKEN Scanner

organici și anorganici iodați, în care iodul se leagă de proteine, ca și iodoproteine endogene) (tab. VIII.13). Dozarea PBI tinde să fie înlocuită cu dozarea T_4 prin metoda Murphy-Pattee sau radioimunologic.

Tabelul nr. VIII.13

Factori care influențează iodemia proteică (PBI)

(după Ingbar, S.H., Woeber, K.A., 1968, modificat)

1. Factori care scad PBI.
   Boli tiroidiene — Hipotiroidism primar sau secundar.
   — Inhibarea funcției tiroidiene cu T_3.
   Scăderea legării proteice.
   — Scade TBG (vezi tab. VIII 14).
   — Scade legarea T_4 de TBPA în tratamente cu salicilați.
2. Factori care cresc PBI.
   Boli tiroidiene — Hipertiroidism.
   — Tiroidita subacută (Iodoproteine anormale).
   — Iodoproteine anormale eliberate în tiroidita Hashimoto, unele defecte de sinteză hormonală.
   Crește legarea hormonală (crește TBG) (vezi tab. VIII.14).
   Iod organic exogen.
   Iod mineral exogen.
3. Factori care interferă cu PBI.
   Terapia cu aur
   Mercurialele.

3) *T_3 seric* — se determină radioimunologic, după o prealabilă tratare a serului cu un inhibitor al legării T_3 de TBG. Valorile medii ale T_3 (RIA) sînt de 90—180 ng/100 ml, mai scăzute la bătrîni. Concentrația serică a T_3 este de obicei paralelă cu T_4 : ambele cresc în hipertiroidii și scad în hipotiroidii. Există două importante excepții : tireotoxicoza cu T_3 și gușa endemică. În gușa endemică concentrația crescută de T_3 poate menține o stare eutiroidiană chiar la pacienții la care T_4 scade la valori foarte joase.

4) *Măsurarea legării hormonilor tiroidieni de proteinele serice*. Concentrația hormonilor tiroidieni din sînge, și anume a fracției lor libere, active, depinde atît de secreția tiroidei, cît și de concentrația proteinelor serice care leagă T_4 și T_3 (tab. VIII.14). În practică se evaluează procentul hormonului liber (FT_3) indirect prin :

a) Captarea T_3 pe rășini, pe cărbune sau pe hematii, in vitro (RT_3) metode care furnizează aceleași informații ca și măsurarea directă a procentului FT_3. Procentul T_3 marcat captat de rășini variază invers cu concentrația numărului de situsuri de legare neocupate de pe proteinele serice, în special de pe TBG. Se folosește T_3 marcat, deoarece T_3 se leagă mai slab de proteinele serice și va da valori mai mari ale captării pe rășină, cu mai puține erori.

Captarea T_3 pe rășini (hematii) in vitro este de 25—35% ; crește la hipertiroidieni, scade la hipotiroidieni, ca și în cursul sarcinii și în toate condițiile în care concentrația TBG este ridicată.

b) Indexul T_4 liber sau indexul T_7 — se calculează din produsul concentrației serice a T_4 totale cu valoarea procentuală a captării pe rășini a T_3 (sau T_4), deci $T_4 \times RT_3$.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.14

Situații în care se modifică concentrația serică a TBG

(după Ingbar, S.H., Woeber K.A., 1974, modificat)

Creșterea concentrației TBG.

- Sarcină.
- Nou-născut.
- Hiperestrogenism sau administrare de estrogeni.
- Contraceptive orale.
- Hepatită infecțioasă.
- Porfirie acută intermitentă.
- Genetic-familial.

Scăderea concentrației TBG.

- Androgeni și steroizi anabolizanți.
- Glucocorticoizi în doze mari.
- Acromegalie în evoluție.
- Sindrom nefrotic și alte boli cu pierdere proteică.
- Boli severe acute, stress chirurgical.
- Genetic.

Indexul T_7 este un indicator al producției hormonilor tiroidieni mai fidel decît concentrația serică sau decît legarea proteică măsurate separat, deoarece modificarea producției tiroidiene influențează în același sens concentrația T_4 total seric și legarea proteică RT_3, pe cînd modificarea concentrației TBG determină oscilația contrară a concentrației serice a T_4 total și a RT_3U, produsul $T_4 \times RT_3U$ rămînînd nemodificat. În practică se recomandă utilizarea formulei Mîndroiu, Dimitriu (tab. VIII. 11).

5) *Captarea iodului radioactiv* de către tiroidă „iodocaptarea", indică eficiența tiroidei de a capta iodul anorganic din circulație. Iodocaptarea variază direct cu starea funcțională a tiroidei și invers cu cantitatea de iod anorganic neradioactiv endogen.

În trecut valorile normale la 2 ore erau 19 $\pm$ 5%, iar la 24 ore erau 45 $\pm$ 5%. În ultimul timp valorile iodocaptării au scăzut sub jumătate, respectiv la 2 ore : 3—10%, la 24 ore : 8—30% (prin bogăția mai mare în iod, a sării și pîinii) ceea ce face ca iodocaptarea să fie mai puțin descriminativă în diagnosticul hipotiroidiei ; ea își păstrează valoarea în hipertiroidie și în mixedem. În numeroase situații creșterea sau scăderea iodocaptării nu reflectă modificări ale sintezei hormonilor tiroidieni (tab. VIII. 15), de aceea studiul iodocaptării în cursul probelor dinamice cu TSH sau cu triiodotironină cresc valoarea diagnostică a probei.

Iodocaptarea cu I^{132} este preferabilă celei cu I^{131} (2—15 μCi, administrat per os) deoarece timpul de înjumătățire a I^{132} este mai mic (4 ore comparativ cu 8 zile), iradierea pacientului mai mică (se preferă pentru copii și la nevoie pentru gravide), iar testul se poate repeta după 24 ore (în cazul I^{131} după 2 săptămîni).

6) *Clearance-ul tiroidian al iodului* este de 6 ml/min, necesită însă o tehnică mai laborioasă pentru determinare.

7) *TSH seric* este indicatorul cel mai sensibil al hipotiroidismului primar ; determinarea se efectuează radioimunologic (vezi cap. „Hipo-

Tabelul nr. VIII.15

Situații în care se modifică captarea la 24 ore a I^{131} de către tiroidă

(după Ingbar, S.H. Woeber K.A., 1974, modificat)

1. *Creșterea iodocaptării.*
   — Crește sinteza hormonilor tiroidieni.
   Hipertiroidism, cu excepția tireotoxicozei cu T_3.
   Revenire după tiroidită subacută.
   Intreruperea medicamentelor antitiroidiene.
   Pierdere excesivă hormonală în: nefroză, diaree cronică.
   — Necorelată cu o sinteză hormonală crescută.
   Deficit de iod: alimentație săracă în iod, sau pierderi de iod în sarcină, deficit de dehalogenaze.
   Deficit enzimatic în biosinteza tiroxinei.

2. *Scăderea iodocaptării.*
   — Scade sinteza hormonilor tiroidieni.
   Hipofuncție primară: disgenezie tiroidiană, tiroidectomie, medicamente antitiroidiene, tiroidită Hashimoto sau subacută, unele defecte enzimatice.
   Hipofuncție secundară: insuficiență hipofizară, hormoni tiroidieni exogeni.
   — Necorelată cu sinteza hormonală scăzută.
   Iod anorganic în cantitate mare: aport alimentar sau farmacologic, scăderea clearance-ului renal al iodului în insuficiența renală sau cardiacă.
   Crește eliberarea hormonilor din tiroidă: foarte rar, în hipertiroidism sever.

fiza"), iar valorile normale sînt sub 5 μU/ml (2 ng/ml). TSH seric crește în hipotiroidismul primar și permite diagnosticul de hipotiroidism înaintea apariției semnelor clinice: la nou-născuți după primele 3 zile de viață, la adulți după tiroidectomie sau tratament cu I^{131}, în tiroidite, în atrofii idiopatice tiroidiene, în cursul tratamentului cu antitiroidiene, cînd se induce hipotiroidia. Valori ridicate se mai întîlnesc la copii în primele 3 zile după naștere, cît și în cazurile de hipertiroidie prin tumori care secretă TSH.

Teste dinamice. Inhibiție. 1) *Testul de inhibiție cu triiodotironină* — indicator pentru existența hipertiroidiei. Constă în administrarea per os, în mai multe prize, a 100 μg T_3 pe zi timp de 7—10 zile. Se determină T_4 seric sau PBI și iodocaptarea (I^{132} sau I^{131}) înainte și în a 7—10-a zi. Valoarea T_4 și iodocaptarea scad cu 50% în condiții normale și nu se modifică sau cresc în boala Graves Basedow, adenomul toxic tiroidian și alte forme de hipertiroidie; un test de inhibiție la T_3 normal exclude diagnosticul de hipertiroidie. Lipsa inhibiției după T_3 se întîlnește în afara hipertiroidiei la un mic număr de bolnavi cu tiroidită Hashimoto și gușă netoxică. La aceștia dozarea LATS seric poate arăta o boală Graves Basedow subclinică (vezi mai departe). Proba este indicată în cadrul hipertiroidiilor fruste cu valori ale iodocaptării și a T_4, la limita superioară, sau în sindroame exoftalmice cu concentrația T_4 serică și iodocaptarea normale.

2) *Testul de stimulare cu TRH* („tireotrop releasing hormon") (vezi și cap. „hipotalamus") este caracteristic în multe tireopatii (fig. 8.16). În hipertiroidie răspunsul TSH la TRH este abolit, chiar în formele fruste. Deoarece nu dă efecte secundare, testul la TRH se preferă față de inhibiția cu T_3 la cardiopați și bătrîni. La bărbați, după 40 de ani

Scanned with OKEN Scanner

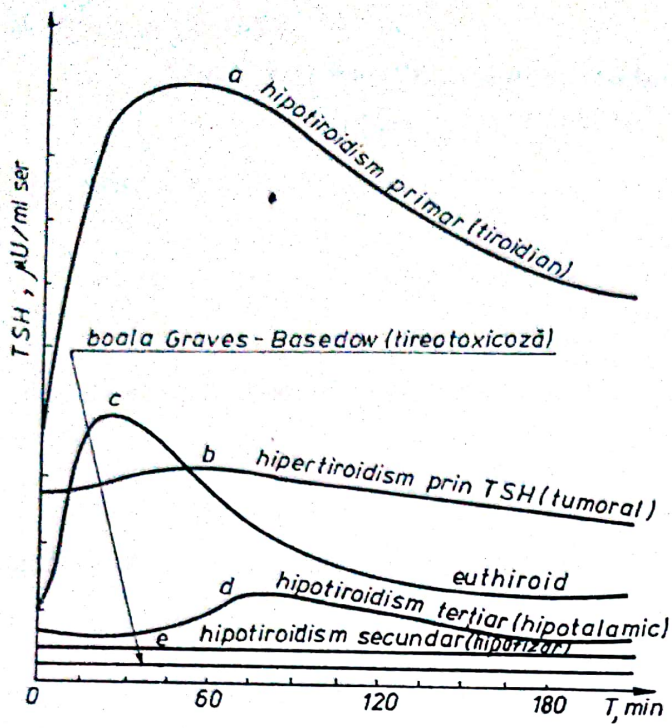


Fig. 8.16. Răspunsul concentrațiilor serice ale TSH după stimularea cu TRH 200 μg i.v., în diverse boli tiroidiene (după *Bartuska, Dratman*, 1973).

și mai ales după 60 de ani, răspunsul TSH la TRH scade și diagnosticarea hipertiroidiei fruste este mai dificilă.

3) *Testul de stimulare cu TSH* bovin — se practică atunci cînd nu se poate doza TSH seric și indică rezerva funcțională tiroidiană, permițînd diferențierea hipotiroidismului primar de cel hipofizar ; împreună cu scintigrama tiroidiană poate preciza diagnosticul de adenom toxic (fig. 8.17). Se administrează cel puțin 10 U TSH/zi i.m. pentru 5 zile și se determină iodocaptarea și T_4 (PBI) seric. La normal și în hipotiroidismul central iodocaptarea crește cu 10—20% (procent care se adaugă la valorile bazale) iar T_4 seric crește cu 2μg%, pe cînd în hipotiroidismul primar răspunsul lipsește.

4) *Teste morfologice și diverse :*

a) *scintigrama tiroidiană* se efectuează cu I^{131} (25—100 μCi per os) sau I^{132}, I^{125} sau technețiu ^{99} (1 mCi i.v.) și evidențiază dimensiunea și forma glandei, zonele hiper- sau hipofixante, ectopiile tiroidiene, metastaze tiroidiene extraglandulare după ablația tiroidei. Nodulii hipofixanți „reci" tiroidieni pot reprezenta cancere tiroidiene, tiroidite, chisturi, zone distrofice în cadrul gușii endemice.

b) *Biopsia tiroidiană* (puncție bioptică sau biopsie intraoperatorie) se efectuează pentru a diferenția neoplaziile benigne de cele maligne, de tiroidita cronică sau gușa endemică coloidochistică, situații în care scintigrama tiroidiană poate arăta zone hipofixante „reci".

c) *Autoanticorpii tiroidieni* — indică posibilitatea existenței unei boli tiroidiene autoimune. Se determină patru tipuri de anticorpi :

— antitireoglobulinici (testul aglutinării eritrocitelor tanate sau imunofluorescente) ;

— antimicrosomiali (testul fixării complementului) ;

— anticoloidali ;

— antinucleari, fără specificitate de organ.

Anticorpii antitireoglobulinici în titru de peste 1 : 10.000 se întîlnesc la peste 90% din bolnavii cu tiroidita Hashimoto, confirmată prin biopsie tiroidiană. În titruri mai mici apar în boala Basedow, mixedem idiopatic, cancer tiroidian, tiroidita subacută. Anticorpii antimicrosomiali apar în tiroiditele autoimune în titru de peste 1 : 64.

Scanned with OKEN Scanner

— LATS este un anticorp tiroidian cu efect stimulator, a cărui prezenţă este patognomonică pentru diagnosticul de boală Graves-Basedow ; se determină radiobiologic în laboratoare specializate ;

— LATS — protectorii sînt imunoglobuline IgG care previn neutralizarea LATS de către ţesutul tiroidian uman. Prezenţa lor confirmă diagnosticul de boală Basedow.

Hipertiroidismul cu variatele sale forme etiopatogenice este caracterizat printr-o producţie crescută de hormoni tiroidieni. Diagnosticul este mai dificil la debut şi în formele uşoare, deoarece concentraţia serică hormonală poate fi normală sau discret crescută, ca şi iodocaptarea I^{131}. În schimb testul de supresie cu T_3 arată o secreţie autonomă tiroidiană, neinhibată de T_3. Cu o valoare diagnostică cel puţin egală, testul la TRH evidenţiază o lipsă de răspuns a TSH (inhibiţia adenohipofizei), imediat ce producţia hormonilor tiroidieni creşte, chiar dacă nivelul seric al T_3 şi T_4 este aparent normal. În plus în boala Basedow poate creşte concentraţia serică a LATS-ului, semn patognomonic. În adenomul hipersecretant scintigrama tiroidiană şi proba la TSH pun diagnosticul (fig. 8.17).

Tireotoxicoza cu T_3, reprezintă una dintre rarele situaţii în care concentraţia serică a T_3 şi T_4 variază independent. Semnele clinice de hipertiroidie se însoţesc de un nivel seric normal sau scăzut al T_4 (Murphy-Pattee sau Ria) şi PBI. Fracţia tiroxinei libere şi indexul tiroxinei libere (T_7), captarea T_3 de răşini sînt normale, în schimb creşte concentraţia T_3 seric (dozat radioimunologic). Tireotoxicoza cu T_3 se poate întîlni fie în guşa hipertiroidizată, fie în adenomul hipercaptant, sau în boala Graves-Basedow. În toate cazurile se constată scăderea răspunsului TSH după TRH şi lipsa de inhibiţie a funcţiei tiroidiene în cursul testului cu T_3. O altă disociere T_3/T_4 cu creşterea concentraţiei serice a T_3 şi valori normale sau scăzute a T_4, dar stare clinică de eutiroidism, se poate constata la bolnavii cu guşă endemică din zonele cu carenţă de iod.

Hipotiroidismul. Un indicator preţios în diagnosticul hipotiroidiei la copii este stabilirea unei vîrste osoase întîrziate faţă de vîrsta taliei. Pentru diagnosticul numeroaselor forme fruste de hipotiroidism primar, ca şi pentru depistarea sa precoce la nou-născuţi, gravide etc., testul cel mai fidel este dozarea TSH seric a cărui concentraţie creşte precoce. În deficitele enzimatice congenitale tiroidiene

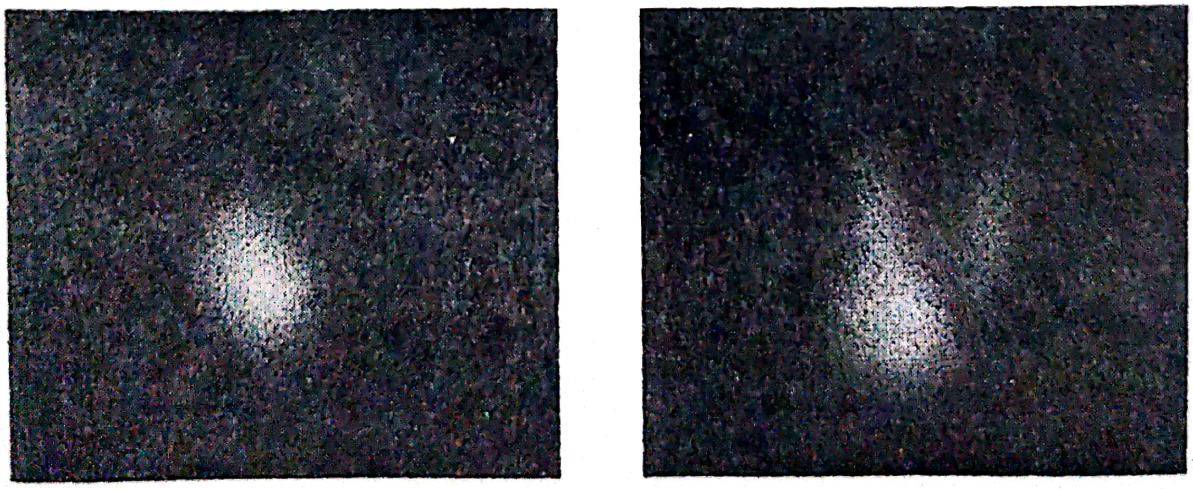


Fig. 8.17. Testul la TSH în diagnosticul scintigrafic al adenomului toxic tiroidian: Cazul R.L. ♀ 23 ani. A. Nodul „cald" în lobul drept tiroidian. Restul tiroidei, inhibată, nu captează iodul radioactiv. B. După TSH 10 UI. i.m. × 3 zile, pe scintigramă apar cei doi lobi tiroidieni.

(mixedemul cu guşă), probe dinamice tiroidiene pot stabili indirect tipul defectului enzimatic.

În *tiroidita Hashimoto* autoanticorpii tiroidieni sînt crescuţi, iar biopsia tiroidiană dă certitudinea diagnosticului. În forma subacută este mărit VSH-ul, iar radioiodocaptarea scade marcat, PBI este de obicei crescut, iar concentraţia T_4 seric este normală sau scăzută ; scintigrama tiroidiană arată o zonă „rece". În faza de remisie iodocaptarea poate depăşi valori normale.

În *cancerul tiroidian* scintigrama arată noduli „reci", iar biopsia precizează diagnosticul (fig. 8.18).

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A CORTICOSUPRARENALEI

Hormonii corticosuprarenali cu ponderea majoră la om sînt cortizolul dintre glucocorticoizi, aldosteronul dintre mineralocorticoizi şi dehidroepiandrosteronul dintre sexoizii androgeni.

Cortizolul care are un timp de înjumătăţire cu 60—90 min., se află în circulaţie fie liber, fie în majoritate legat de transcortină (CBG), ultima formă fiind un rezervor pentru forma activă liberă. Aldosteronul este slab legat de proteine, iar timpul de înjumătăţire este scurt (cca. 20 min.).

Patologia corticosuprarenalei cuprinde sindroame hiperfuncţionale şi hipofuncţionale. În sindromul Cushing există o hiperproducţie de cortizol, în sindromul Conn de aldosteron, în sindromul adrenogenital o producţie excesivă de sexoizi androgeni, iar sindromul suprarenal feminizant are la bază o producţie patologică de estrogeni. Insuficienţa corticosuprarenală poate fi primară prin distrugerea suprarenalei, sau secundară, consecinţă a scăderii secreţiei de ACTH hipofizar.

Explorările indirecte. 1). Tulburări ale metabolismului glucidic apar în sindromul Cushing (hiperglicemii) şi insuficienţa corticosuprarenală (hipoglicemii) ;

2) Tulburări ale balanţei *sodiului şi potasiului* se întîlnesc în forma severă a bolii Addison şi Cushing, în unele forme de sindrom adrenogenital şi în hiperaldosteronism. Raportul dintre concentraţia serică Na/K scade de la 30 la 20 în insuficienţa suprarenală acută.

3) *Hemograma*. Excesul de cortizol din sindromul Cushing determină poliglobulie, leucocitoză cu neutrofilie, limfopenie, eozinopenie ; în boala Addison apare un tablou hematologic inversat. În şocul de cauze neendocrine există sub 50 eozinofile/mm^3, deoarece cortizolul este eozinopeniant, pe cînd în colapsul datorat insuficienţei suprarenale acute, eozinofilele de regulă depăşesc această valoare.

4) *Testul Thorn* — indică indirect, pe baza eozinofiliei, secreţia de cortizol după stimularea cu ACTH (25 U i.m.). La normal şi în insuficienţa suprarenală secundară, eozinofilele scad după 3 ore de la injectarea ACTH natural sau sintetic cu peste 80%, în timp ce în boala Addison scăderea este mai mică de 50%. S-au descris frecvent reacţii alergice la ACTH natural.

5) *Testul de încărcare cu apă*. Bolnavii cu insuficienţă corticosuprarenală elimină cu întîrziere o încărcătură de apă, fenomen care se corectează după injectarea de cortizon acetat (100 mg) (vezi cap. hipotalamus, pag. 350).

Scanned with OKEN Scanner

Direct.

Bazal 1). *Cortizolul plasmatic* se determină prin metode fluorimetrice sau radioimunologice. Metoda fluorimetrică determină simultan cortizolul (liber și legat de CBG) și corticosteronul, raportul lor în plasma omului fiind de 10 : 1. Nivelul plasmatic are oscilații ritmice nictemerale

Tabelul nr. VIII.16

Valori normale bazale pentru funcția corticosuprarenală (după Thorn et al. 1974, modificat)

ACTH plasmatic (pg/ml)	8 a.m.	10—20 (sub 150)
Cortizol plasmatic total μg/100 ml	8 a.m. 4 p.m.	10—24 4—12
Cortizol plasmatic liber μg/100 ml		0.05
Cortizol urinar liber μg/24 h		20—150
Tetrahidro-11 dezoxicortizol urinar (Tetrahidro-S) (mg/24 h).		0.1—1.0
17-hidroxicorticosteroizi urinari (Porter-Silber) (mg/24 h)		2—10
Steroizi 17 cetogenici (Norymberski) urinari (mg/24 h)		5—23
17 cetosteroizi urinari (mg/24 h)	copiii sub 7 ani: sub 3 mg/24 *bărbați* 7—25	*femei* 4—15
Cromatograma:		
17 cetosteroizilor (mg/24 h) urinari,		
Total	6—8	4—6
Dehidroepiandrosteron (DHA)	0.1—3	0.6—1.3
Androsteron-Etiocolanolon (AE)	1.8—4	1.8—3
11 Oxi 17 Cetosteroizi	2—2.8	1.2—2
17 hidroxiprogesteronul plasmatic ng/100 ml	90—100	40—50 (faza foliculară)
Pregnandiol (mg/24 h)	sub 1	1—2 (faza foliculară)
Pregnantriol (mg/24 h)	0—6 ani 7—15 ani peste 16 ani	0.2 1.2 2.5
Aldosteron plasmatic (μg/100 ml) (culcat, 100 mEqNa$^+$, 100 mEqK$^+$)		1—5
Aldosteron urinar acido-labil μg/24 h (100 mEq Na$^+$, 100 mEqK$^+$)		2—10
Activitatea reninică a plasmei (PRA) ng/100 ml/1 h (culcat, 100 mEqNa$^+$ 100 mEqK$^+$),		100—230
Angiotensina II, pg/ml (culcat, 100 mEqNa$^+$ 100 mEqK$^+$).		10—30

Scanned with OKEN Scanner

(fig. 8.5). De aceea determinările se fac în perioada secreției maxime (orele 7—8 a.m.) și minime (orele 4—5 p.m.). Scăderea cortizolemiei la orele 7—8 a.m. poate indica o insuficiență corticosuprarenală (primară sau secundară), iar creșterea nivelului, cu dispariția ritmului nictemeral caracterizează sindromul Cushing. Deoarece există și secreții episodice de cortizol, determinarea sa în condiții bazale, într-un eșantion izolat de plasmă are doar valoare orientativă (vezi fig. 8.5); se impun teste dinamice și determinarea simultană a 17-hidroxisteroizilor urinari pe 12 și 24 ore.

2) *17-hidroxisteroizii urinari (17 OHCS)* (fig. 8.19). Se determină în urina de 24 ore colectată în întregime atît cortizolul, 11 dezoxicortizolul,

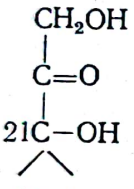
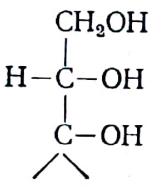
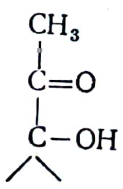
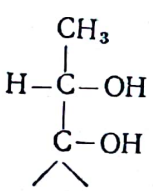
HORMON SAU METABOLIT	CORTIZON	CORTOLON	17 α HIDROXI-PROGESTERON	PREGNANTRIOL	DEHIDROEPIANDROSTERON ANDROSTENDION
	CORTIZOL	CORTOL			11 HIDROXI-ANDROSTENDION ANDROSTERON EPIANDROSTERON ETIOCOLANOLON
	SUBSTANȚAS (11 dezoxicortizolul)				ADRENOSTERON
CATENA LATERALĂ DE LA CARBONUL 21 SPECIFICĂ METODEI DE DOZARE	 dihidroxiacetonă	 glicerol	 17,20 cetol	 17,20 glicol	17 ceto
METODE DE DOZARE COLORIMETRICĂ	REACȚIA PORTER — SILBER 17 hidroxi — corticosteroizi: 17 OH—CS				
	\+	—	—	—	—
	REACȚIA META — DINITROBENZEN după oxidare $NaBiO_3$ Steroizii 17 cetogenici: 17 KGS NORYNBERSKI				
	\+	\+	—	\+	\+
	REACȚIA META — DINITROBENZEN — ZIMMERMAN 17 cetosteroizi — 17 CS				
	—	—	—	—	\+

Fig. 8.19. Principiul unor metode de dozare colorimetrică a steroizilor (după Liddle G. W., 1974, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

cît şi metaboliţii lor, cu metoda colorimetrică a cromogenilor Porter-Silber. Valorile 17 OHCS (tab. VIII.16) trebuie raportate la creatinina urinară (4 mg/gram creatinină la normal), ceea ce anulează diferenţele datorate vîrstei şi sexului şi semnalează erorile generate de recoltarea incompletă a urinei. Excreţia urinară diurnă, respectiv recoltarea de la 7 a.m. la 7 p.m. depăşeşte de două ori pe cea nocturnă (de la 7 p.m. la 7 a.m.). Acest ritm nictemeral dispare în sindromul Cushing dar se menţine în hipercorticismul reactiv. In insuficienţele suprarenale (primare şi secundare) cantitatea 17 OHCS urinari scade.

3) *17 cetosteroizii totali urinari* explorează producţia de androgeni ai suprarenalei şi gonadei. Numeroase substanţe cromogene nespecifice interferă dozarea, împiedicînd o apreciere cantitativă corectă şi scăzînd valoarea diagnostică şi prognostică a analizei.

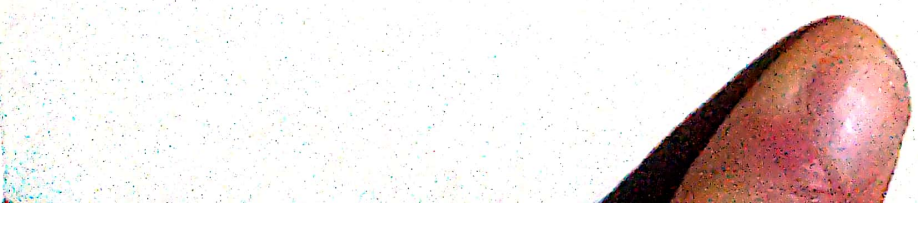
4) *Cortizolul liber* din sînge şi urină (tab. VIII. 16) se dozează cu tehnici de diluţie cu dublul izotop în laboratoare speciale.

5) *ACTH plasmatic* creşte peste 150 pg/ml în boala Addison, sindromul adrenogenital enzimatic, în boala Cushing paraneoplazică şi unele forme hipofizare. În aceste boli, cu excepţia formei paraneoplazice, ACTH este inhibat de dexametazon (8 mg × 2 zile). ACTH plasmatic scade pînă la valori nedozabile în tumorile suprarenale cu sindrom Cushing.

Teste dinamice. Stimulare. 1) *Testul la ACTH* cu măsurarea cortizolemiei şi a 17 OHCS urinari (fig. 8.20) este test de expertiză în diagnosticul bolii Addison. Se foloseşte ACTH depozit, natural sau sintetic (1 mg = 100 unităţi) într-o administrare unică intramusculară, în prima zi la orele 8 a.m. Se recoltează urina pe 24 ore în prima zi şi a doua zi pentru 17 OHCS şi sînge pe heparină la orele 8 a.m. pentru cortizolemie. La normal 17 OHCS cresc de minimum 3 ori în prima zi, iar cortizolemia creşte de 2 ori după 24 ore (cu 10—25 μg%). În boala Addison tipică valorile de bază sînt scăzute şi nu cresc după stimulare. În boala Addison atipică valorile bazale sînt scăzute, răspunsul este aproape normal în prima zi, dar revine la valorile iniţiale, scăzute în a doua zi, spre deosebire de hipocorticismul din insuficienţa hipofizară în care răspunsul este întîrziat, respectiv creşte a doua zi pînă la normal. Aceste două forme se diferenţiază mai bine cînd administrăm ACTH depozit două zile consecutiv (1 mg × 2). În boala Cushing cu hiperplazie suprarenală bilaterală răspunsul la ACTH este exagerat, pe cînd în caz de tumori suprarenale este diminuat (adenoame) sau absent (adenocarcinoame). În sindromul adrenogenital prin deficit enzimatic, după ACTH, mai ales în administrarea prelungită, nu cresc 17 OHCS şi cortizolemia, dar cresc 17 cetosteroizii urinari şi unii metaboliţi caracteristici (pregnantriol urinar, 17 OH progesteron plasmatic etc.). Administrarea ACTH natural trebuie precedată de testarea toleranţei la ACTH (intradermic).

Testul scurt cu ACTH (0,25 mg i.v. cortrosyn sau synachten). La 30 minute cortizolemia va creşte de cel puţin două ori (Δ 7—30 μg/100 ml), ca şi la 60 minute. Testul are valoare pentru depistarea suspecţilor de boală Addison (screening-test).

2) *Testul la metyrapon* cu dozarea 17 OHCS urinari (cap. Hipotalamus, pag. 353, fig. 8.20) este indicat în diferenţierea bolii Cushing cu hiperplazie suprarenală bilaterală de sindromul Cushing cu tumoră



Scanned with OKEN Scanner

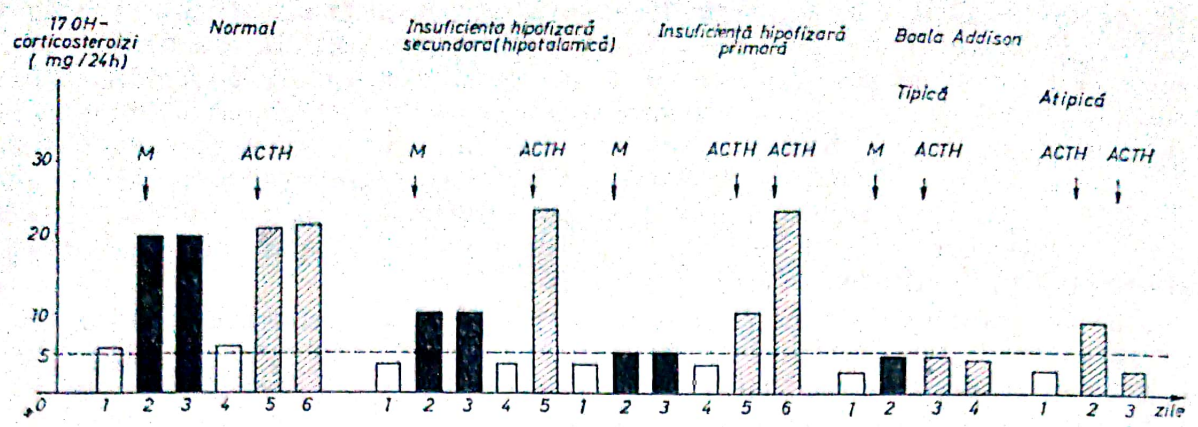


Fig. 8.20. Testele de stimulare cu ACTH și metyrapon (M), cu determinarea 17 hidroxicorticoizilor urinari (Porter-Silber) :

După ACTH depozit (1 mg i.m. o zi), la normal și în insuficiența hipofizară secundară hipotalamică, 17 OHCS cresc de 3 ori în prima zi și se mențin a doua zi. În insuficiența hipofizară primară răspunsul e întîrziat. În boala Addison se observă lipsa răspunsului fie în prima zi (forma tipică), fie în a doua zi (forma atipică). După M. metyrapon (0.75 g per os la 4 ore, 6 doze), 17 OHCS cresc de 4—5 ori la normal, cresc mai puțin în insuficiența hipofizară secundară (hipotalamică) și deloc în insuficiența hipofizară primară sau în boala Addison.

suprarenală. În prima formă 17 OHCS cresc exagerat după metyrapon, în a doua răspunsul este diminuat sau absent.

Inhibiție. 3) *Testul cu dexametazon* (superprednol) este un test de inhibiție care diferențiază hipercorticismul reactiv de boala Cushing. Dexametazonul este un derivat sintetic, de 30 ori mai activ decît cortizolul, care inhibă ACTH în doze care nu contribuie esențial la cantitatea de steroizi pe care îi dozăm.

Se administrează dexametazon (per os) 0,5 mg la 6 ore timp de 2 zile (2 mg × 2 zile), cu recoltarea urinei timp de 24 ore în a doua zi pentru determinarea 17 OHCS și cu recoltarea plasmei la orele 8 a.m. pentru dozarea cortizolului. La normal și în hipercorticismul reactiv, după dexametazon 2 mg × 2 zile, 17 OHCS urinari scad sub 5 mg/24 ore în a doua zi, iar cortizolemia sub 5 μg/100 ml ; lipsa răspunsului sugerează prezența sindromului Cushing. Testul cu 8 mg dexametazon × × 2 zile diferențiază sindromul Cushing central care se inhibă parțial, de sindromul Cushing tumoral periferic, în care inhibiția nu se produce. Mai pot fi utilizate și alte teste : hipoglicemia insulinică, lizin-vasopresina etc. (descrise la cap. hipotalamus).

EXPLORAREA MINERALOCORTICOIZILOR

1) *Aldosteronul, activitatea reninică a plasmei (PRA)* și *angiotensina II serică* se determină în condiții bazale, în decubit și cu aport controlat de sodiu și potasiu în dietă (100 mEq/zi Na^+, 100 mEq/zi K^+). Determinările se efectuează radioimunologic, cu excepția fracției acidolabile a aldosteronului urinar. Valorile normale (tab. VIII.16) se pot interpreta corect numai dacă repetăm dozările în timpul testelor dinamice, care stimulează sau inhibă producția aldosteronului și a reninei.

2) *Teste de* **stimulare :** se efectuează de obicei două teste, la alegere :

a) *restricția sodiului* la 10 mEqNa/zi, 3—5 zile ;

Scanned with OKEN Scanner

b) *ortostatismul* 2—5 ore ;

c) administrarea de *furosemid* 40 mg i.v. La normal, în cursul acestor teste, aldosteronul plasmatic și urinar, angiotensina II serică își cresc nivelul de minimum 2—4 ori. Dacă PRA rămîne sub 100 ng/100 ml/1 h, deși aldosteronul este crescut, se suspectează un hiperaldosteronism primar ; în hiperaldosteronismul secundar cresc marcat atît PRA cît și aldosteronul.

3) *Teste de* **inhibiție** : se efectuează unul singur, la alegere.

a) Proba orală de încărcare cu sare : după o dietă săracă în sodiu (10 mEq/Na/zi și cu 100 mEq/K^+/zi), se crește brusc aportul sodic la 200 mEq/zi timp de 5 zile ;

b) *Testul la dezoxicorticosteron acetat* (DOCA) : 10 mg mincortid i.m. la 12 h timp de 3 zile, în condițiile unui aport sodic corespunzător de (100 mEq/Na/zi). La normal, în ziua a 4-a aldosteronul urinar este sub 10 µg/24 ore, iar cel plasmatic sub 5 µg/100 ml în decubit ; în hiperaldosteronismul primar nivelul aldosteronului nu scade.

EXPLORAREA ANDROGENILOR SUPRARENALI

Bazal. 1) *17 cetosteroizii urinari totali* (17 CS) provin 2/3 din suprarenală, 1/3 din gonade (tab. VIII. 17) și se determină colorimetric cu metoda Zimmerman (fig. 20). 17 CS sînt metaboliți ai androgenilor cu mențiunea limitativă că testosteronul nu este 17 cetosteroid, pe cînd etiocolanolonul prezintă grupare 17 ceto fără a fi androgen. Valorile oscilează între 4—10 mg g creatinină (tab. VIII. 16). Practic scăderea 17 CS urinari nu are valoare diagnostică. Creșterea marcată a 17 CS urinari arată fie un sindrom adrenogenital, fie un sindrom androgenic gonadic (chisturi, tumori). Interpretarea rezultatelor va ține seama de sex și de vîrstă mai ales la copii ca și de slaba specificitate a acestui test.

2) *Cromatograma 17 CS* investighează sursa 17 CS și separă fracțiunile acestora. Fracțiunea I, dehidroepiandrosteronul (DHEA) are ori-

Tabelul nr. VIII.17

Originea principalilor 17 cetosteroizi plasmatici și urinari (după Ganong 1973, modificat)

Tipul 17 cetosteroidului	Androgenii suprarenali și metaboliții lor	Cortizol și cortizon / metaboliți hepatici	Testosteron (metaboliți)
Dehidroepiandrosteron	×		
Δ_4 Androsten 3,17 dion	×		
11 β HIDROXI-Δ_4 ANDROSTEN-3,17 DION	×	×	×
Androsteron	×		×
Epiandrosteron	×		×
Etiocolanolon	×		×
ADRENOSTERON		×	

gine aproape exclusiv suprarenală, iar celelalte fracțiuni au origine mixtă suprarenogonadică (tab. VIII. 16). În cancerul suprarenal cresc foarte mult 17 CS și anume DHEA.

Dinamic. 3). După *ACTH depozit* (vezi anterior tehnica, pag. 379), 17 CS urinari totali cresc de cel puțin două ori, iar pe cromatogramă cresc toate fracțiile. În patologie, tumorile gonadice androgene și tumorile suprarenale nu răspund la ACTH.

4) După *dexametazon 2 mg × 7 zile*, 17 CS scad sub 5 mg/24 ore atît la omul normal cît și în sindromul adrenogenital hiperplazic și scad toate fracțiile pe cromatogramă. În hiperandrogenismul gonadic și în

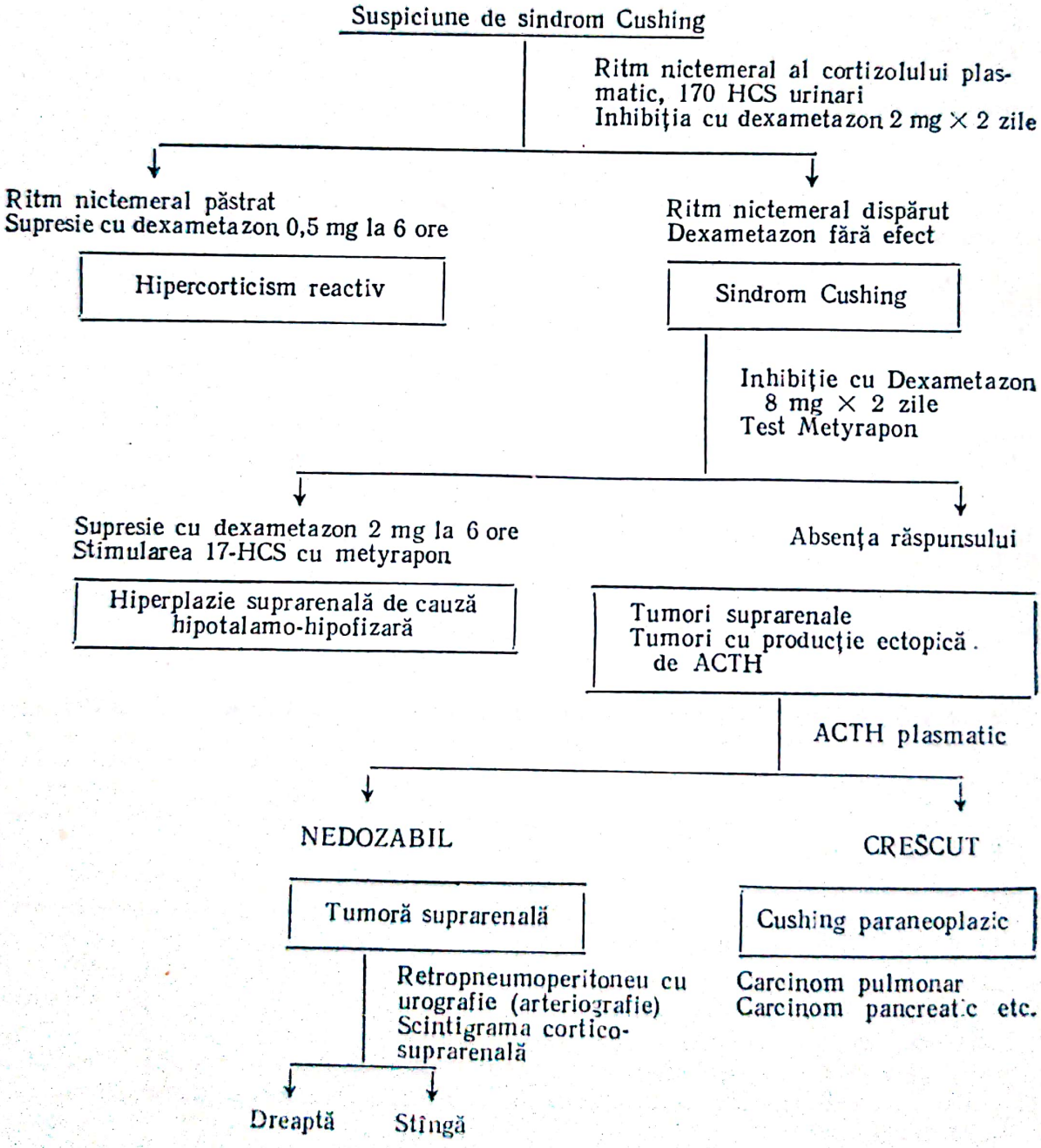


Fig. 8.21. Explorări funcționale în diagnosticul sindromului Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

tumorile suprarenale virilizante supresia de obicei nu apare, iar cromatograma arată creşterea diferenţiată a unor fracţiuni.

5) *17 hidroxiprogesteronul seric şi pregnantriolul urinar* cresc în sindromul adrenogenital cu deficit de 21 hidroxilază, iar compusul tetrahidro-S urinar creşte în deficitul de 11 hidroxilază (tab. VIII. 18).

6) Explorările radiologice, *retropneumoperitoneul*, ca şi *scintigrama suprarenală* cu 19 I^{131} colesterol sau seleniu-colesterol şi ultrasonografia, pot completa investigaţiile funcţionale suprarenale.

Aplicaţii : schema explorărilor CSR diferă în funcţie de sindromul clinic (fig. 8.21, fig. 8.22, tab. VIII. 18).

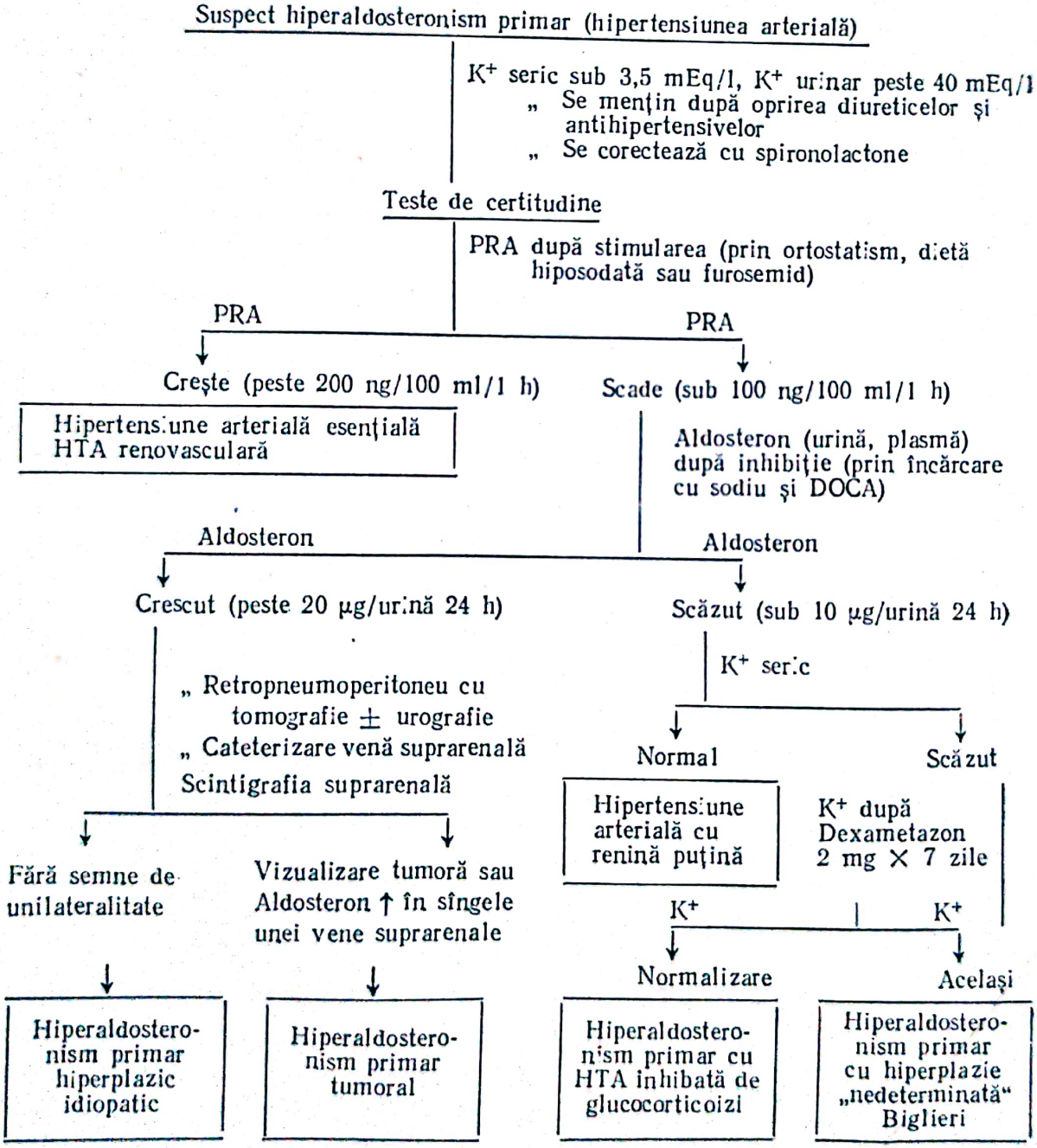


Fig. 8.22. Explorări funcţionale în diagnosticul hiperaldosteronismului primar : (după Biglieri, E 1976 şi Thorn et al., 1974, modificat). PRA = activitatea reninei plasmatice. HTA = hipertensiune arterială.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristici biochimice în defectele enzimatice congenitale corticosuprarenale

Tabelul nr. VIII.18

Deficit enzimatic	Organe genitale externe		Sindrom de pierdere de sare	17 ceto steroizi (urină)	11 OH corticosteroizi (plasmă)	17 OH corticosteroizi (urină)	ACTH (plasmă)	Răspuns la ACTH al 17-OH-CS	Aldosteron	Metaboliţi caracteristici
	Băieţi	Fete								
20—22 desmolaza Hiperplazie lipoidă suprarenală — reprodusă cu Aminoglutetimid	Pseudo-hermafrodit masculin	Normal	+	↓	↓	↓	↑ ↑	Nu	↓	Toţi steroizii din sînge şi urină scăzuţi
3 β, OH--dehidrogenaza	Pseudo-hermafroditism masculin	Pseudo-hermafroditism feminin	+	↑	↓	↓	↑	Nu	↓	Dehidroepiandrosteron ↑ steroizi Δ 5 ↑
21 hidroxilaza	Macrogenitosomie precoce	Pseudo-hermafroditism feminin (30%)	+	↑	↓	↓	↑	Nu (slab)	↓ n	Dehidroepiandrosteron ↑ Pregnantriol ↑ 17 hidroxiprogesteron ↑
11 hidroxilaza Reprodus cu Metyrapon	Macrogenitosomie precoce	Pseudo-hermafroditism feminin	—	↑	↑	↑	↑	Da	↓ PRA ↓	11 dezoxicortizol (substanţa S) ↑ Dezoxicorticosteron ↑ 11 dezoxi, 17 cetosteroizi ↑ Cortizol plasmatic ↓ Renină plasmatică(PRA) ↓
17 hidroxilaza Reprodus cu Su 9055	Pseudo-hermafroditism masculin	Infantilism sexual	—	↑	↓	↓	↑	Nu	↓ PRA ↓	Corticosteron ↑ Dezoxicorticosteron ↑ Aldosteron ↓ Renina plasmatică(PRA) ↓
18 oxidaza (18 hidroxilaza) 18 hidroxidehidro-genaza (hipoaldosteronism)	Normal	Normal	+	N	↑ prin corti-coste-ron	N	N	Da	↓ PRA ↑	18 OH Corticosteron ↑ Dezoxicorticosteron ↑ Absent aldosteron Renina plasmatică(PRA) ↑

Scanned with OKEN Scanner

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A MEDULOSUPRARENALEI

Medulosuprarenala reprezintă principalul sediu al sintezei de adrenalină (90% din producția totală a organismului) și a unor cantități mai mici de noradrenalină și dopamină (produs intermediar în sinteza noradrenalinei). În explorarea funcțională a medulosuprarenalei trebuie avut în vedere faptul că se explorează toate catecholaminele, deci și noradrenalina care are origine în afara medulosuprarenalei și anume în terminațiile nervoase simpatice. Efectele (de tip alfa și beta) ale catecholaminelor sînt diferite : adrenalina are efecte predominant metabolice ; dopamina are efecte periferice și asupra sistemului nervos central cu particularități distincte față de noradrenalină, în general activînd receptorii beta.

Patologia medulosuprarenalei este dominată de feocromocitoame, însă perturbările funcționale întîlnite în această situație sînt relativ asemănătoare cu cele determinate de neuroblastoame și ganglioneuroame, fapt care obligă la explorarea întregului sistem adrenergic. Pentru a exclude tulburările vegetative datorate serotoninei, kininelor și histaminei, se fac explorări și pentru sindromul carcinoid (tab. VIII 19).

1. **Explorările indirecte.** *Tensiunea arterială crește* continuu sau paroxistic, la valori foarte mari, în feocromocitom ; în această boală este frecventă și hipotensiunea ortostatică. În ganglioneuroame și neuroblastoame, hipertensiunea arterială apare rareori, deoarece se secretă precursori de tip dopamină și mai puțin adrenalină și noradrenalină. Glicemia à jeun, acizii grași liberi, hematocritul și metabolismul bazal prezintă, de regulă, valori ridicate datorită efectelor tisulare și metabolice ale catecholaminelor.

Teste bazale. 1) *Acidul vanilmandelic urinar* (HMMA = acid 3 metoxi-4-hidroximandelic), produs final de oxidare comun noradrenalinei și adrenalinei, crește în 90% din feocromocitoame sau neuroblastoame. Rezultatul fals pozitiv cu valori moderat crescute apare după alimentele care conțin acizi fenolici : cafeaua, vanilia, ciocolata, citricele. În tumorile cromafine mici, excreția HMMA poate fi normală. În această situație

Tabelul nr. VIII. 19

Valori normale ale catecholaminelor și ale metaboliților catecholaminelor și serotoninei

Catecholamine	plasmă	< 1.0	µg/l
Noradrenalină	urină	<150(10—70)	µg/24 h.
		< 0.20	µg/mg creatinină.
Adrenalină	plasmă	0.15—1.26	µg/l
	urină	<50(0—20)	µg/24 h.
		<0.05	µg/mg. creatinină
Acid vanilmandelic (HMMA)	Plasmă	0,01—2.00	µg/l.
	Urină	1—9	mg/24 h.
Dopamina	Urină	<200	µg/24 h.
Acid 5 hidroxiindolacetic.	Urină	<10	mg/24 h.

Scanned with OKEN Scanner

se repetă determinarea HMMA în urina colectată 2—3 ore după criza hipertensivă spontană sau provocată.

2) *Adrenalina şi noradrenalina libere urinare* reprezintă 7% din adrenalină şi noradrenalina secretate în circulaţie. Creşterea lor în feocromocitom depăşeşte 150 µg/urina din 24 ore noradrenalina şi 50 µg/urina din 24 ore adrenalină, şi se întîlneşte şi în tumorile însoţite de valori normale ale HMMA. Rezultatele fals pozitive sînt generate de emoţii, hipoglicemie, administrate de medicamente de tipul alfametil-dopa, tetracicline, clorpromazina.

Raportul noradrenalină/adrenalină ajută la localizarea tumorilor : prezenţa unei cantităţi mari de adrenalină indică afectarea medulosuprarenalei (ţesut echipat enzimatic cu PNMT capabil să sintetizeze adrenalina), sau o secreţie paraneoplazică din ţesut cromafin pulmonar ectopic.

Raportul noradrenalinei şi adrenalinei cu metaboliţii, în special cu acidul vanilmandelic este un indicator al mărimii tumorii catecholaminice. Tumorile mici sub 5 g vor elibera în circulaţie predominent adrenalină şi noradrenalină libere, iar raportul NA + A/HMMA va creşte ; uneori valorile HMMA sînt normale. Tumorile mari peste 10 g au conţinut crescut în catecholamine (peste 100 mg/10 g) şi eliberează în circulaţie cantităţi mari de HMMA, iar raportul NA + A/HMMA scade.

3) *Dopamina* şi metabolitul său *acidul homovanilic* au valori în limite relativ normale în feocromocitomul nedegenerat malign ; excreţii mari (peste 300 µg/24 ore) se întîlnesc în neuroblastoame, ganglioneuroane şi melanoame. Pentru completarea explorărilor funcţionale în patologia medulosuprarenalei se mai pot folosi o serie de teste efectuate numai în unităţi strict specializate : catecholaminele plasmatice, normetanefrina urinară, serotonina, acidul 5-hidroxi-indolacetic urinar, histamine şi acidul 1,4 metilimidazolacetic, calcitonina.

Teste dinamice. 1) *Testele de stimulare* se folosesc atunci cînd valorile catecholaminelor excretate în urina de 24 ore sînt normale, deşi există crize paroxistice hipertensive (10% din feocromocitoame se comportă astfel). Prin testele de stimulare se urmăreşte declanşarea unei descărcări paroxistice de catecholamine şi dozarea acestora în timpul crizei hipertensive ; practicarea lor se face cu precauţie, doar dacă tensiunea arterială este sub 170/100, de preferinţă la pacienţii care nu au primit medicamente antiadrenergice, deoarece pot apărea reacţii adverse periculoase. În prezent se preferă testul la tyramină sau glucagon celui la histamină, care este brutal chiar la doze mici (10—25 µg histamină).

Tyramina este un fals neurotransmiţător care eliberează prin acţiune directă catecholaminele din terminaţiile nervoase şi probabil din tumora cromafină. Se administrează i.v. rapid de la 500 µg la 2000 µg. Răspunsul presor apare la 1 minut şi durează 2—3 minute. Tensiunea arterială sistolică creşte cu 20—80 mm Hg, cea diastolică cu 40 mm Hg. Răspunsul presor fals pozitiv apare la 3% din pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială, dar este mai puţin accentuat. În feocromocitom, noradrenalina şi adrenalina excretate depăşesc 10 µg/oră, normetanefrina şi metanefrina depăşesc 60 µg/oră, iar acidul vanilmandelic depăşeşte

Scanned with OKEN Scanner

500 µg/oră. Răspuns fals negativ apare mai rar, la cca 25% pacienţi cu feocromocitom, fie trataţi cu hidroclorotiazidă sau fenoxibenzamină, fie în forma familială a feocromocitomului. În acest ultim caz se asociază adesea cu cancerul medular tiroidian. Reacţiile adverse sînt rare, dar pot apărea la pacienţii trataţi cu inhibitori MAO ; în aceste cazuri se administrează phentolamină intravenos.

Glucagonul eliberează catecholaminele din medulosuprarenală. Se administrează 1 mg intravenos. Nu s-au descris încă rezultate fals pozitive, dar experienţa cu acest test este încă mică.

2) *Testele de inhibiţie* utilizează un blocant alfa adrenergic : *phentolamina (Regitina)* 1—5 mg. i.v. Proba se practică la pacienţii cu hipertensiune arterială cu valori peste 170—100 mm Hg, suspectaţi de producţia excesivă de catecholamine. Dacă tensiunea arterială scade cu 35/25 mm pe o durată de cel puţin 4 minute după administrare, răspunsul este pozitiv pentru feocromocitom. Rezultatele fals pozitive sînt frecvente mai ales la uremici, sau sub tratament cu sedative sau antihipertensive. Creşterea insulinei şi scăderea glicemiei după fentolamină pledează pentru feocromocitom. Testul poate da accidente grave prin hipotensiune secundară prelungită, infarct cerebral sau miocardic ; de aceea doza iniţială nu va depăşi 1 mg fentolamină ; noradrenalina se foloseşte ca antidot.

3) Explorarea funcţională a medulosuprarenalei în scopul diagnosticului unui feocromocitom se completează cu *radiografii abdominale şi toracice, urografie,* eventual *arterografie* sau *venografie selectivă,* scintigrama suprarenală cu seleniu-colesterol marcat.

Aproximativ 90% din tumorile catecholaminice sînt depistate prin dozarea, în condiţii bazale, în urină, a HMMA sau a catecholaminelor. Din raportul adrenalină cu noradrenalină şi HMMA se poate deduce localizarea probabilă a tumorii şi mărimea ei. Prezenţa calcitoninei în exces sugerează asocierea unui cancer medular tiroidian. În celelate 10% din cazuri, depistarea tumorilor catecholaminice se bazează pe dozările catecholaminelor în cursul probelor farmacologice de stimulare (de preferinţă cu tyramină), iar investigaţiile radiologice sau scintigrafice permit localizarea tumorilor.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ A TESTICOLULUI

Testicolul are două funcţii de bază : spermatogeneza (la nivelul tubilor seminiferi) şi hormonogeneza (efectuată predominent la nivelul celulelor interstiţiale Leydig). Dintre hormonii testiculari (tab. VIII. 20) testosteronul este cel mai important şi este produs 95% de celulele Leydig ; metabolizarea şi reglarea secreţiei sale sînt prezentate în fig. 8.23. Patologia testiculară poate interesa simultan sau separat cele două funcţii (tab. VIII. 21).

Explorări indirecte : 1) *Cariotipul* — la bărbaţii normali există 22 perechi autosomi şi doi gonosomi X şi Y (fig. 8.24). Cromozomul Y induce formarea testicolului. În sindromul Klinefelter cariotipul 47 XXY

Tabelul nr. VIII.20

Hormonogeneza testiculară (comparativ cu steroidogeneza la femei (după Lipsett, M.B., *1974*)

Steroid	Concentrația plasmatică (ng/100 ml)		Rata producției sanghine (μg/24 h)		Secreția testiculară (μg/24 h)
	Bărbat	Femeie (faza foliculară)	Bărbat	Femeie	
Testosteron	700	40	7000	300	6900
Dihidrotestosteron	54	15	390	57	130
Androstendion	160	100	3200	2000	2000
17 hidroxiprogesteron	95	40	1900	800	1500
Progesteron	30	45	600	900	100
Estradiol	30	70	30	60	10—15
Estrona	60	60	90	90	2—4

corespunde unei azoospermii cu hialinizarea tubilor seminiferi. În caz de mozaicism XO/XY, există o disgenezie testiculară cu organe genitale externe ambigue și malformații de tip sindrom Turner ;

2) *Testul Barr Bertram.* Celulele mucoasei bucale și neutrofilele la bărbații normali nu prezintă un corpuscul cromatinian nuclear (sau

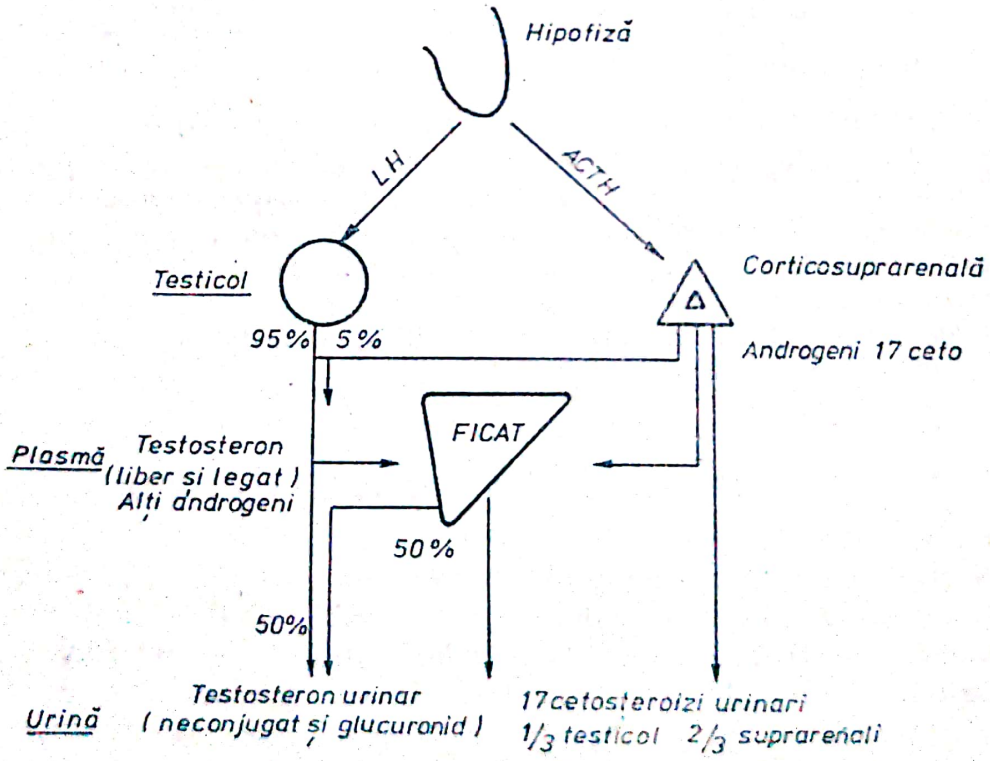


Fig. 8.23. Secreția și metabolizarea androgenilor la bărbat :
Testosteronul este sintetizat 95% de celulele Leydig, 5% de corticosuprarenală, tubii seminiferi și epididim. În ficat androstendionul suprarenal este convertit în testosteron, iar o parte din testosteron este metabolizat în 17 cetosteroizi. Din testosteronul produs, 50% se elimină în urină ca glucuronid, iar 50% neconjugat. Testoteronul format prin conversia hepatică a androstendionului este glicuronoconjugat (după Paulsen, C. A., 1974, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII. 21

Clasificarea funcţională a bolilor testiculare

I. *Insuficienţa orhitică* (scăderea producţiei de androgeni şi/sau a spermatogenezei).

A. Sindroame hipergonadotrope (Insuficienţa orhitică primară).

1. Tulburări de dezvoltare.
Sindrom Klinefelter (sindrom XXY, disgenezie de tubi seminiferi). Clasic şi variante.
Sindrom Turner masculin (mozaicism XY,XO).
Sindrom cu celule Sertoli (aplazie germinală).
Sindrom Reifenstein (pseudohermafroditism masculin).
Anorchia.

2. Hipogonadism hipergonadotrop dobîndit.
Castrare traumatică sau chirurgicală.
Iradiere.
Orhită: parotidită epidemică, gonoree etc.
Miotonia distrophica.
Insuficienţă de celule Leydig (andropauză).

B. Sindroame hipogonadotrope.

1. Insuficienţa adenohipofizară lezională: tumoral, tulburări congenitale, ex. Sindrom Lawrence Moon Biedl etc.
2. Deficit izolat de gonadotropi prepuberal (Eunucoidism hipogonadotrop). Rareori se asociază deficitul idiopatic de STH.
3. Deficit izolat de LH (Eunucul „fertil").
4. Pubertate tardivă constituţională.

C. Sindroame eugonadotrope: Insuficienţa parţială a spermatogenezei.

II. *Pubertatea precoce* adevărată a. familiară; b. tumorală.

III. *Neoplazia testiculară.*

A. Tumori germinale
1. Seminom.
2. Carcinom embrionar, corioepiteliom sau alte tipuri.
3. Teratom şi Teratocarcinom.

B. Tumori nongerminale
1. Tumori de celule Leydig virilizante.
2. Tumori de celule Leydig feminizante.
3. Alte tipuri: fibrom, lipom, adenom etc.

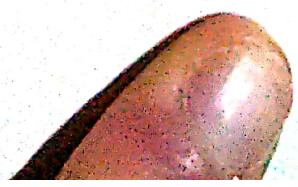
IV. *Criptorhidia* uni- sau bilaterală.

prezintă la cel mult 4—6% celule) (fig. 8.24 B), aceasta deoarece corpusculii Barr apar numai în prezenţa a cel puţin doi cromozomi X. Testul Barr negativ vá indica deci fie un cariotip masculin 46 XY, fie un sindrom Turner 45 XO.

3) *Morfograma* (tab. VIII.8). Raportul diametrului biacromial (A—A) faţă de cel bitrohanterian (T—T) şi al distanţei vertex-pube (VP) faţă de pube-sol (PS) creşte sub influenţa androgenilor. În eunucoidismul cu debut prepubertar, diametrul A—A rămîne egal sau mai mic decît T—T, iar distanţa VP mai mică decît P—S ;

4) *Vîrsta osoasă* (fig. 8.11) este accelerată sub acţiunea osteogenetică a androgenilor, de ex. în pubertatea precoce şi sindromul adrenogenital congenital.

Explorări directe : 1) *Spermograma* indică funcţia spermatogenetică a testicolului în condiţiile în care epididimul, canalele deferente şi uretra sînt permeabile şi nu prezintă infecţii sau leziuni. Sperma



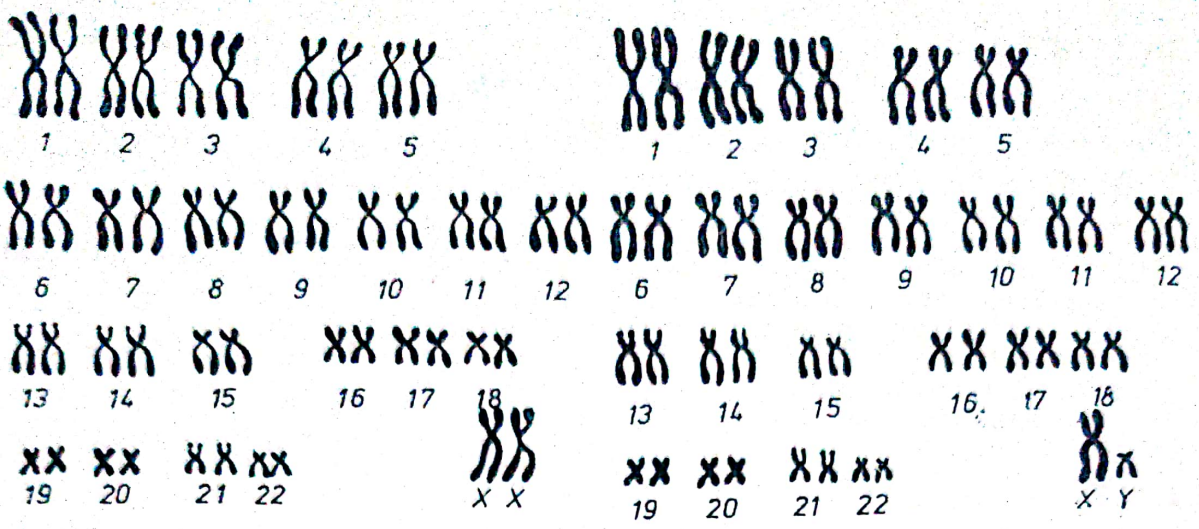
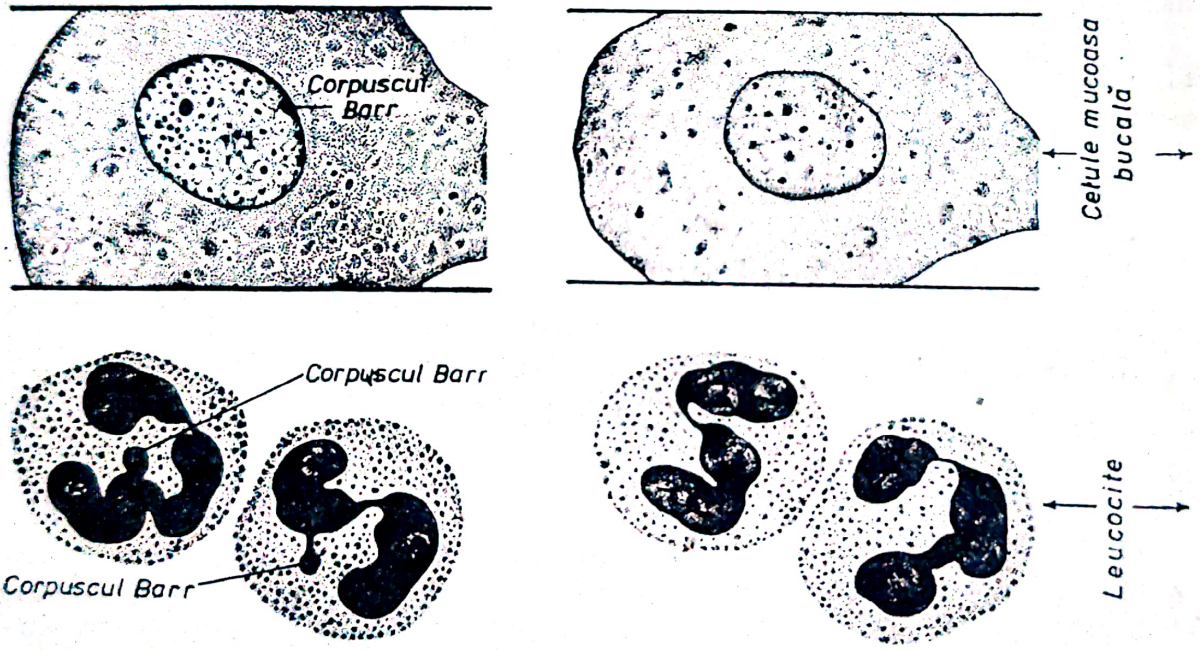


Fig. 8.24. A. Cariotipul :

Cromozonii sînt fotografiaţi în metafază, în leucocite cărora li s-a stimulat în culturi diviziunea cu fitohmemaglutinine şi apoi s-a blocat în metafază diviziunea cu colchicină. Cromozomii sînt decupaţi din fotografii şi grupaţi în 23 perechi, primele 22 reprezentînd 44 autozomi, iar a 23-a pereche doi gonozomi.



B. Testul Barr-Bertram :

Nucleii tuturor celulelor pot prezenta un corpuscul cromatinian nuclear, format din ADN, corespondent la doi cromozomi XX. Se folosesc pentru test celule ale mucoasei bucale sau neutrofile. (după N e t t e r, F. 1968).

(tab. VIII. 22) se recoltează după cîteva zile de abstinenţă şi se examinează în prima oră de la recoltare, după lichefierea sa. Bărbaţii cu 20—40 milioane spermatozoizi per ml sînt 50% sterili ; sub 20 milioane spermatozoizi per ml se consideră hipospermie severă. Astenospermia (diminuarea mobilităţii spermatozoizilor) poate fi o cauză a infertilităţii masculine. În unele maladii cresc formele particulare de spermatoizi, de ex. la bărbaţii infertili cu varicocel cresc procentual formele conice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.22

Caracteristicile spermei la om (modificat după Ganong, *1973*)

Cantitate pe ejaculat:	2.5—6 ml.	
Culoare: alb opalescentă.		
Greutate specifică: 1028		
*p*H	7.35—7.50.	
Spermatozoizi:	— Număr: 50—100 milioane/ml.	
	— Mobilitate (în prima oră): mobili peste 60%, majoritatea cu mobilitate de gradul trei.	
	— Formă: 80% cu forme normale.	
Alte componente:	Fructoza 1.5—6.5 mg/ml.	
	Fosforilcolină, Ergotioneină, Acid ascorbic	din veziculele seminale, care formează 60% din volumul total.
	Spermina, Sorbitol, inozitol, Fosfataza acidă, Acid citric, Fibrinolizina, fibrinogeneza.	din prostată, care formează 20% din volumul total.
	Cornitina glycerilfosforilcolina.	din ependim
	Fosfat, Bicarbonat	Tampon
	Prostaglandine PGA, PGE, PGF 25 µg/ml,	în majoritate din veziculele seminale, cu rol încă incert
	Hialuronidaza.	

2) *Testosteronul* — este principalul indicator al hormonogenezei testiculare. În practică se recomandă determinarea testosteronului plasmatic total, deoarece testosteronul glucuronid urinar provine în bună parte din suprarenală (prin conversie hepatică).

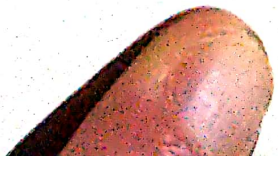
a) *Testosteronul plasmatic total* se determină radioimunologic sau cu metode chimice. Concentrația plasmatică (tab. VIII. 23) la bărbatul adult este între 260—1440 ng/100 ml, la femeia adultă 20—120 ng/100, iar prepubertal 40—50 ng/ 100 ml. Rata producției sanguine este puțin mai mare decît rata secreției testiculare datorită conversiei hepatice a androstendionului suprarenal în testosteron (fig. 8.23). Concentrația plasmatică mică (sub 150 ng/100 ml) apare în hipogonadismul hipogonadotrop, sindrom Klinefelter, iar concentrații mari apar în tumorile de celule Leydig și relativ mari în pubertatea precoce și la cazurile cu testicol feminizant.

b) *Testosteronul glucuronid urinar* și cel aparent liber se determină numai ocazional.

3) *17 cetosteroizii urinari (17 CS)* — 30% au originea în testicol, restul în suprarenală. Valorile diferă cu vîrsta și sexul (tab. VIII. 16); scad discret în hipogonadisme și cresc mai ales în sindromul adrenogenital suprarenal. Datorită erorilor metodei, interpretări corecte sînt posibile numai la valori foarte mari ale 17 CS.

4) *Gonadotropii hipofizari* — LH și FSH seric și urinar (vezi cap. hipofiza), diferențiază leziunile testiculare primare, în care nivelul gonadotropilor crește, de hipogonadismul secundar în care rămîne normal sau scade. În pubertatea precoce sînt necesare dozări repetate pentru a surprinde hipersecreția relativă față de vîrstă (tab. VIII.23).

5) *Testul de stimulare cu gonadotropi cu dozarea testosteronului.* Se administrează 10.000—15.000 UI HCG pe săptămînă, 1—3 săptămîni (se pot folosi gonadotropi hipofizari HPG, amestec LH/FSH). După 7 zile,



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.23

Valori normale în explorarea axei hipofizo-gonadice.

Gonadotrop releasing hormone (LRH) (pg/ml.)		2—50 pg/ml
LH seric (mUI/ml)	B. adult	5—20
	bătrîn (70—80 ani)	25±3
	F. Faza foliculară	5—20
	Vîrf ovulator	30—80
	Faza luteală	5—20
urinar (UIRP$_2$/24 h).	B. F. adult	5—20
	B. adult	5—20
FSH seric (mUI/ml)	F. Faza foliculară	5—20
	Vîrf ovulator	15—30
	Faza secretorie	5—15
urinar (UIRP$_2$/ml.	B.F. Adult	2—30
Hormon gonadotrop corionic în plasmă (UI/ml) (HCG)	F. gravide	
	luna 1	1—10
	luna 2—3	30—50
	peste 3 luni	10—30
Testosteron total plasmatic (ng/100 ml)	B. Prepuberal	58±8
	B. Adult	690±150
	B. bătrîn 70—80 ani	300±50
	F. adulte	35±15 (sub 100)
liber plasmatic (ng/100 ml)	B. adult	11±0.7
Testosteron glucuronid urinar (µg/24 h)	B. adult	40—160
	F. adulte	sub 10
Producţia de testosteron (mg/24 h)	B. adult	6—5
Estrogeni — Estradiol plasmatic (ng/100)	F. Faza foliculară zi 7:	6—30
	zi 14	50—80
	F. luteală zi 21	20—30
Estrogeni totali urinari (µg/24 h)	F. Faza foliculară zi 7	15—20
	F. Faza foliculară zi 14	30—70
	F. Faza luteală zi 21	20—40
Progesteron plasmatic (ng/100 ml)	Faza foliculară	15—100
	Faza luteală	200—1200
Complex pregnandiol urinar (mg/24 h)		2—6

Legendă: F = femei,
B = bărbaţi

la normali, testosteronul seric sau urinar creşte cu peste 3 deviaţii standard faţă de valorile bazale ; la copii, după 3 săptămîni volumul testicolului creşte. Testul se indică în explorarea criptorhidiilor şi a hipogonadismelor. Un răspuns prea mic indică leziuni primare testiculare.

6) *Biopsia testiculară* superficială — permite explorarea directă a liniei spermatice. Se execută ambulator şi impune pacientului două zile de repaus. Indicaţia majoră este sterilitatea masculină cu azoospermie sau oligospermie, în care se diferenţiază obstrucţiile de tract de tulbu-

Scanned with OKEN Scanner

rările în spermatogeneză. Explorările pot fi completate prin testul la LRH, testul la clomifen (vezi cap. Hipotalamus).

Explorările funcționale testiculare sînt deosebit de utile în evaluarea și precizarea tipului de *sterilitate masculină* (tab. VIII.24). După ce se exclud impotența psihogenă, malformația organelor genitale externe, criptorhidismul și varicocelul, se efectuează spermatograma, care poate arăta azoospermie sau oligospermie.

a) În caz de azoospermie cu gonadotropii urinari și serici crescuți sau numai FSH crescut, există o leziune testiculară primară. Testul cromatinei sexuale Barr-

Tabelul nr. VIII.24

Cauzele sterilității masculine

(după Ferriman, D., Gilliland J. 1968, modificat)

I. *Psihologic*: *Impotență.*
II. *Leziuni ale tractului genital*
1. Defecte de dezvoltare
2. Infecții cu obstrucție a tractului (gonoree, tuberculoză etc.).

III. *Leziuni testiculare*:
1. Anorchitism sau castrare
2. Criptorhidism bilateral
3. Pseudohermafroditism masculin
4. Sindrom Klinefelter
5. Aplazia germinală (S.celule Sertoli)
6. Oprire în maturație.
7. Tumori testiculare.
8. Orhită urliană bilaterală. Gonoree.
9. Insuficiența de tubi seminiferi a adultului (varicocel, iradiere, myotonia distrofica).

IV. *Leziuni hipotalamohipofizare.*
1. Tumori sau alte leziuni destructive hipotalamohipofizare cu hipogonadism hipogonadotrop.
2. Deficit izolat de gonadotropi.
3. Deficit izolat de LH (Eunucul „fertil").

Bertram și cariotipul stabilesc prezența unor disgenezii gonadice cromozomiale de tipul sindrom Klinefelter (cariotip 47 XXY). Biopsia testiculară poate evidenția aplazia celulelor germinale în cazul sindromului cu celule Sertoli, sau în iradiere, criptorhidism și unele orhite ; dacă există numai o oprire în maturație a liniei germinale, prognosticul sub tratament este bun ;

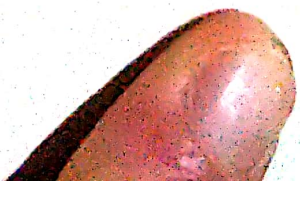
b) În caz de azoospermie cu gonadotropii urinari și serici normali, și cu o creștere a testosteronului după administrare de gonadotropi corionici se suspectează o obstrucție congenitală sau dobîndită a tractului genital ; biopsia testiculară de aspect normal certifică acest diagnostic ;

c) Oligospermia cu gonadotropi urinari și serici scăzuți și cu răspuns alterat al gonadotropilor serici la LRH sau clomifen, presupun existența unei leziuni hipotalamohipofizare (tab. VIII.24).

Hipogonadismul prezintă caractere exploratorii diferite.

a) *La hipogonadicii eugonadotropi* spermograma arată oligospermie și eventual modificări ale formei spermatozoizilor. Nivelul testosteronului este normal.

b) La *hipogonadicii hipergonadotropi* există o leziune testiculară primară congenitală sau dobîndită cu scăderea nivelului testosteronului circulant. Testul cromatinei sexuale Barr-Bertram și cariotipul (alături de aspectul somatic, și de azoospermie sau oligospermie) pune diagnosticul de sindrom Klinefelter în pre-



Scanned with OKEN Scanner

zența cromozomilor XXY (sau a mozaicismului cu XXY), sau de sindrom Turner masculin (mozaicism XO/XY) ; cariotipul normal, dar aspectul somatic intersexuat caracteristic pune diagnosticul de pseudohermafroditism masculin (s. Reifenstein), dacă valoarea 17 cetosteroizilor urinari este normală sau scăzută (se exclude astfel un sindrom adrenogenital congenital) și nivelul testosteronului este scăzut. Hipogonadismul hiper-FSH al adultului, care se limitează la o insuficiență izolată de tubi seminiferi este explorat prin spermatogramă, biopsie testiculară și investigarea cauzei leziunii. Hipogonadismul hiper-LH al adultului cu spermatograma normală, are un nivel scăzut de testosteron plasmatic (sub 150 ng/100 ml) și de testosteron glucuronid urinar.

c) În *hipogonadismul hipogonadotrop* explorările sînt prezentate în tabelul VIII.25.

Metodele exploratorii ale testiculului trebuie diferențiate și adaptate fiecărui sindrom în parte (tab. VIII.21), în funcție de particularitățile clinice generale și de interesarea altor glande endocrine.

Tabelul nr. VIII.25

Explorări funcționale în hipogonadismul hipogonadotrop la bărbat (după Paulsen A., 1974, modificat)

Hipogonadism Hipogonadotrop

	Prepuberal	*Postpuberal*
Morfograma:	Eunucoid	Normal
Spermograma:	Azoospermie	Azoospermie
Hormonologic:	Testosteron scăzut	Testosteron scăzut
	Deficit LH, FSH, sau LH	Panhipopituitarism
	Rareori STH scăzut	
	Test LRH pozitiv	Test LRH negativ
	Test clomifen negativ	Test clomifen negativ
Biopsia testiculară.	Tubi seminiferi imaturi	Tubi seminiferi hialinizați.
	Epiteliu germinal prepuberal.	Absența celulelor germinale, cu persistența celulelor Sertoli.
Răspuns terapeutic.	Bun	Absent.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A OVARULUI

Ovarul are două funcții : hormonogeneza (estrogeni, progesteron, androgeni, relaxină (tab. VIII.26) și ovulația. O parte din estrogeni provin din conversia periferică a androstendionului suprarenal. Secreția hormonală ovariană are un caracter ciclic determinat de ritmul activității releasing hormonilor hipotalamici (LH-FSH-RH), element care trebuie luat în considerare în explorare (fig. 8.25). De asemenea se va avea în vedere faptul că durata de viață a corpului galben este fixă : de 14 zile, perioadă în care se secretă cantități mari de progesteron. Patologia ovarului este deosebit de polimorfă (tab. VIII.27).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.26

Hormonii ovarieni (după Tagatz, G., Gurpide E, 1973).

Hormon	Faza ciclului menstrual	Concentrația plasmatică (ng/100)	Clearance metabolic (l/zi)	Rata secretorie (mg/zi)
Estradiol	Foliculară zi 7	6	1.35	0.07
	Foliculară zi 14	50		0.60
	Luteală zi 21	20		0.25
Estrona	Foliculară zi 7	5	2.31	0.08
	Foliculară zi 14	20		0.40
	Luteală zi 21	10		0.15
Progesteron	Folicular	95	2.20	1.5
	Luteal	1.130		24.0
20 α-hidroxiprogesteron	Luteal	250	2.30	3.3
17-hidroxiprogesteron	Folicular zi 7	30	2.00	0.3
	Folicular zi 14	200		4.0
	Luteal zi 21	200		4.0
Androstendion.		160	2.01	1.2
Testosteron		40	690.00	0.3
Dehidroizoandrosteron		0,5	1.64	2.0

OVULAȚIA

Ovulul trăiește 72 ore după ovulație și este explorat indirect.

1) *Teste indirecte ale prezenței ovarului.*

a) *cariotipul* la femeile normale constă în 22 perechi autosomi și 2 gonosomi X (46 XX) (fig. 8.24). Pentru formarea ovarului prezența a doi gonosomi X este obligatorie. În agenezia ovariană cariotipul este 45 XO, iar în testiculul feminizant 46 XY ;

b) *Testul Barr-Bertram.* Corpusculii cromatinieni nucleari sînt prezenți la peste 70% celule la femei și ab-

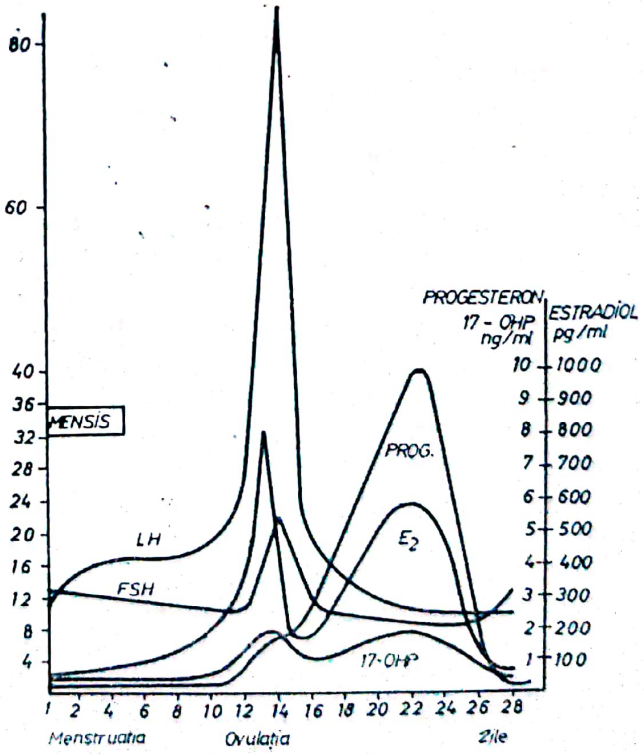


Fig. 8.25. Nivelul plasmatic al gonadotropilor și steroizilor urinari în cursul ciclului menstrual uman :
(după Speroff L., et al., 1971)

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.27

Clasificarea funcțională a bolilor ovariene

A. Disgerezii gonadice.

B. Boli endocrine.

Hipofuncții. A. Primare. 1. Leziuni ovariene diverse.
2. Disgenezii ovariene.
3. Menopauză.

B. Secundare 1. Hipotalamohipofizare.
2. Faza luteală inadecvată.

Hiperfuncții. A. Primare. 1. Tumori feminizante: Tumori cu celule tecale granuloase. (produc estrogeni.)
2. Tumori virilizante (produc androgeni) a. Arhenoblastom; b. Tumori cu celule lipoide (de tip suprarenal sau cu celule hilare); c. Gonadoblastom (Pseudohermafroditism masculin)

B. Secundare. 1. Pubertate precoce adevărată.
2. Chisturi de corpus luteum.
3. Sindrom Stein-Loeventhal.

Disfuncții. 1. Choriocarcinom; (produc gonadotropi corionici).
2. Carcinoid (produc serotonină).
3. Struma ovarii (produc tiroxină).

C. Sterilitatea prin lipsa ovulației.
Disgenezii gonadice (vezi mai sus)
Boli endocrine ovariene (vezi mai sus).
Boli suprarenale: sindrom Cushing, Sindrom Adrenogenital.
Boli hipofizare destructive.
Boli hipotalamice destructive sau funcționale (cauză majoră).

senți la bărbat; în agenezia ovariană testul Barr este negativ, ca și în sindromul testiculului feminizant.

2) *Teste ale ovulației bazate pe apariția secreției de progesteron* (fig. 8.26). Consecutiv ovulației se formează corpul galben care produce progesteron:

a) nivelul *complexului pregnandiol* urinar postovulator ajunge la 2—8 mg/24 h, iar al progesteronului seric la 0,2—12 ng% (tab. VIII.23 și tab. VIII.26). Determinările au valoare maximală fie la 7 zile după testul la clomifen (50 mg sau 100 mg/os 5 zile) care poate declanșa ovulația, fie după o stimulare combinată cu gonadotrop de tip FSH, urmată de gonadotrop de tip LH (vezi cap. Hipofiza, pag. 364). Dacă apare secreția de progesteron în cantitate mare înseamnă că s-a declanșat ovulația și s-a format corpul galben.

b) *Biopsia de endometru. Preovulator* endometrul are aspect proliferativ, postovulator aspect secretor, cu glande ramificate.

c) *Frotiul citovaginal* (fig. 8.27). Preovulator, în prezența secreției maximale estrogenice, frotiul e curat cu indici acidofili și picnotici maximi. Postovulator, în prezența secreției estrogenoprogesteronice frotiul este cu celule bazofile, intermediare plicaturate, în placarde, cu bacterii și leucocite (aspect „murdar").

d) *Mucusul cervical*, preovulator în prezența estrogenilor e fluid, elastic și poate menține legătura între două lamele îndepărtate la 15—20 cm; postovulator progesteronul face mucusul mai gros, vîscos. care se rupe la cîțiva cm. (fig. 8.26, A).

Scanned with OKEN Scanner

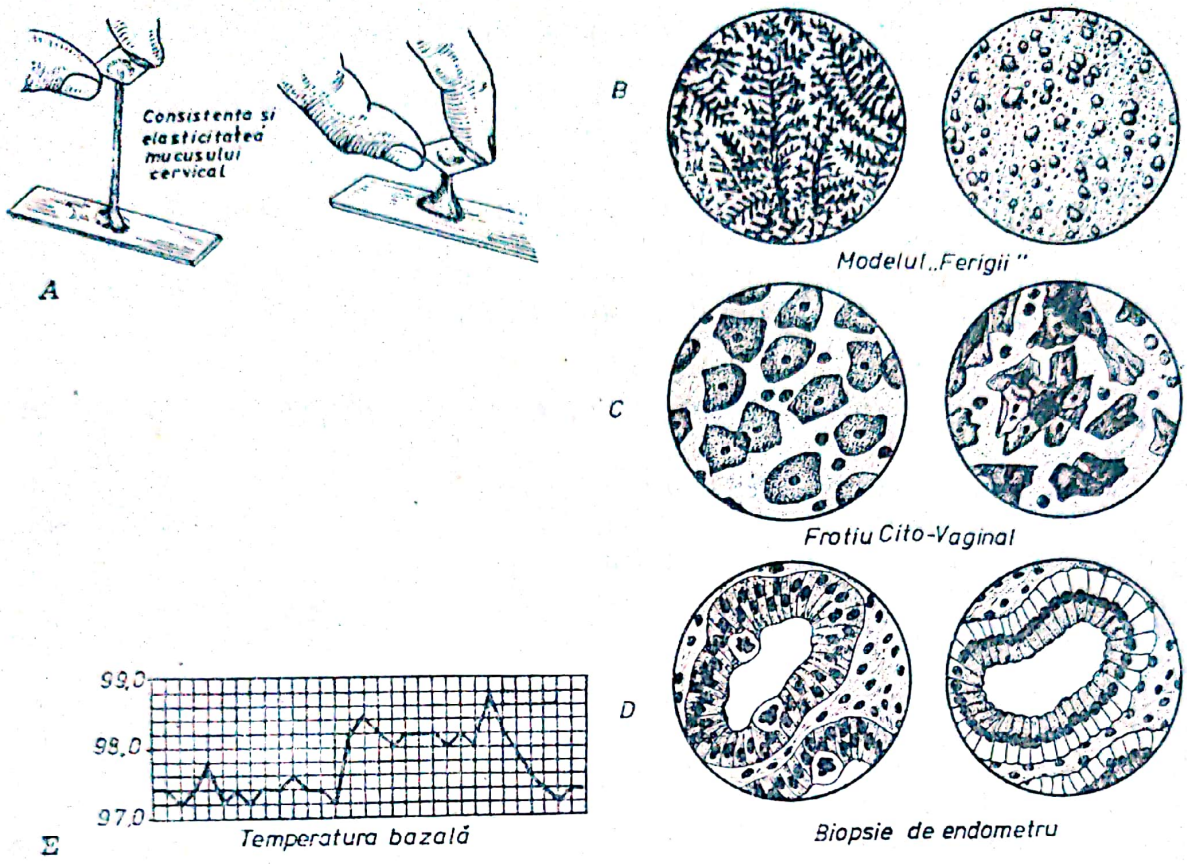


Fig. 8.26. Teste pentru detecția ovulației și a permeabilității tractului genital feminin (după *Netter F.*, 1965, modificat).

Mucusul cervical aplicat pe o lamelă și uscat ia aspectul de ferigă în prezența unei cantități importante de estrogeni, aspect care dispare dacă se secretă progesteron (fig. 8.26, B).

e) *Temperatura bazală*, măsurată dimineața, la sculare, rectal sau bucal, crește la apariția secreției de progesteron ; într-un ciclu ovulator curba termică va fi bifazică (fig. 8.26, E).

Scanned with OKEN Scanner

3) *LH seric și urinar*, dozat radioimunologic, zilnic sau la 2 zile, prezintă în momentul ovulației o hipersecreție de 30—80 mUI/ml ser (25—40 UI/ urina din 24 h), care durează 24 ore. Valoarea diagnostică maximă o are dozarea LH după proba declanșării ovulației cu clomifen (fig. 8.7).

Testele pentru declanșarea ovulației trebuie completate cu explorarea permeabilității căii de trecere a ovulului și a spermatozoizilor pînă la trompa uterină, unde are loc ovulația ; *histerosalpingografia* este principala investigație în acest scop (fig. 8.26, F).

HORMOGENEZA OVARIANĂ

Explorări indirecte. 1) *Frotiul citovaginal* (fig. 8.27). Citologia vaginală este un indicator al modificărilor ciclice ale mucoasei tractului genital feminin, corelate nivelului hormonilor ovarieni (estrogeni și progesteron) și receptivității tisulare. Celulele precornificate și cornificate superficial apar acidofile, cu nuclei picnotici și se înmulțesc sub acțiunea estrogenilor. Indicele acidofil în zilele 7—14—21 ale ciclului menstrual este respectiv 20—30 ; 50—55 ; 30—35%. Indicele picnotic este de respectiv 30%, 60—80, 60%. Ambii indici scad la zero în prepubertate și în postmenopauză. În lipsa progesteronului (hiperfoliculinemia relativă) indicele acidofil și picnotic cresc în a doua jumătate a ciclului menstrual. În insuficiența ovariană estrogenoprogesteronică frotiul este atrofic, cu celule bazale și parabazale bazofile. Prezența paraziților (ex. trichomonas vaginalis) împiedică o interpretare corectă.

Explorări directe. Bazale. 1) *Estrogenii* au o secreție ciclică și pot fi dozați în sînge și urină (fig. 8.25) (tab. VIII.23). Scad în insuficiența ovariană și cresc în tumorile ovariene estrogenice (hiperestrogenism absolut). În majoritatea „hiperfoliculinemiilor" clinice secreția estrogenică este normală, în schimb scade producția de progesteron apărînd o hiperfoliculinemie relativă.

2) *Progesteronul* și complexul pregnandiol urinar scad marcat în ciclurile anovulatorii și cresc în luteoame.

3) *Androgenii*. Se determină testosteronul (tab. VIII.26) și 17 cetosteroizii (tab. VIII. 16) ; 17 cetosteroizii urinari la femei provin din androgenii suprarenali 70% și din androgenii ovarieni 30%. La menopauză secreția androgenilor ovarieni crește, iar estrogenii circulanți provin din conversia androstendionului suprarenal în estronă. În ovarul polichistic (sindrom Stein-Loeventhal) 17 cetosteroizii pot fi crescuți, iar testosteronul plasmatic și urinar crește totdeauna și mai ales fracțiunea sa liberă.

4) *LH și FSH hipofizar* cresc în leziunile ovariene primare (tab. VIII.23).

Explorarea funcțională a patologiei ovariene va lua în considerație în primul rînd caracteristicile clinice ale bolilor, după care se face o investigare paraclinică.

În amenoreea primară cu organe genitale externe feminine, se va preciza sexul gonoforic, genetic și gonadic ; la nou-născuții cu organe genitale ambigue

Scanned with OKEN Scanner

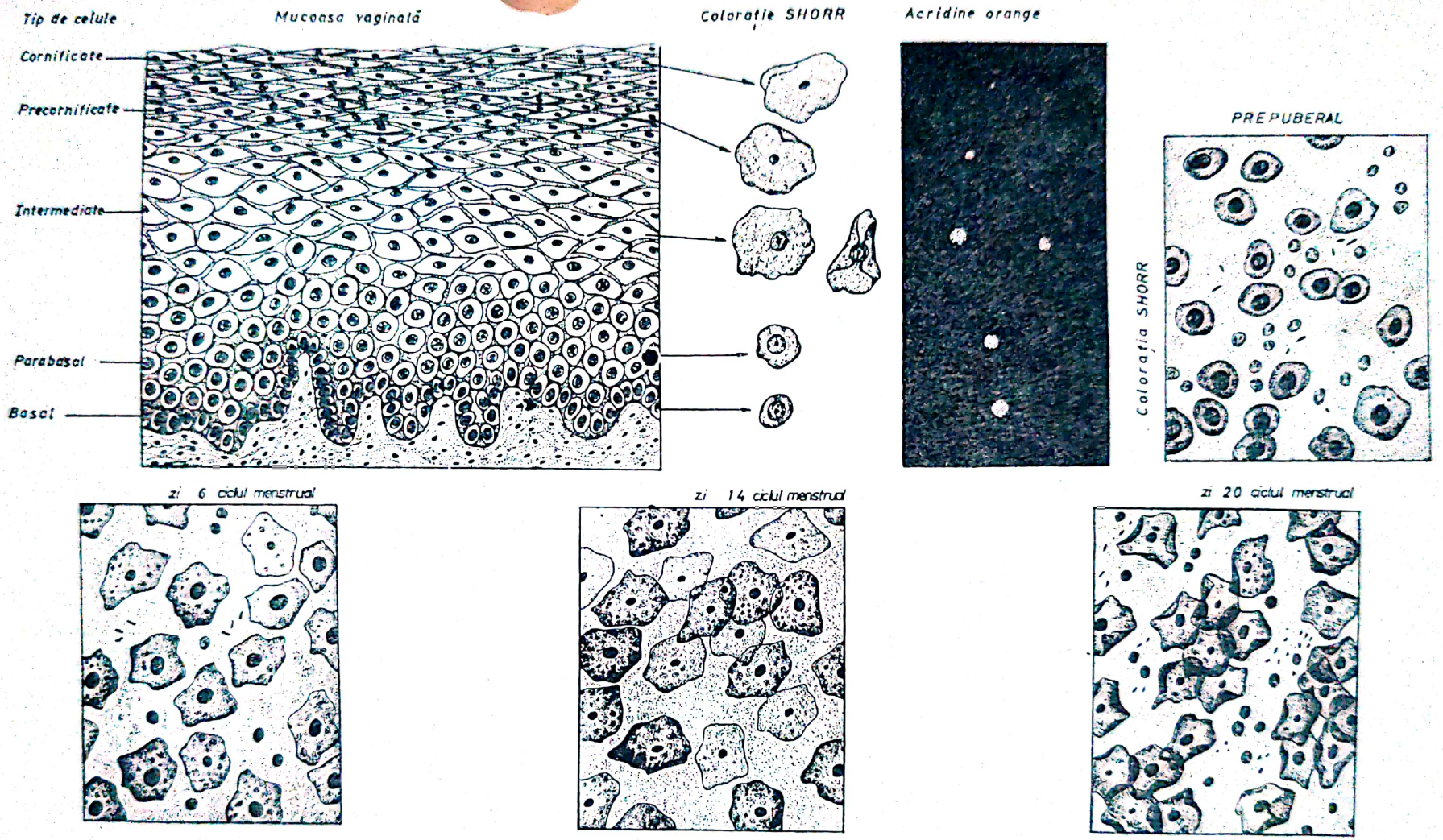


Fig. 8.27. Frotiul citovaginal :

Coloraţia Shorr (hemalaun Mayer, fuxină, verde de lumină). *A.* Prepuberal şi în menopauza tardivă : celule bazale şi parabazale, bazofile cu nuclei mari, ovalari. Ciclul menstrual normal ; *B. ziua a 6-a :* în majoritate celule intermediare, bazofile. Indice acidofil 20—30%. Indice picnotic 30%. *C. Ziua a 14-a*, în prezenţa secreţiei preovulatorii de esterogeni : în majoritate celule precornificate, acidofile cu nuclei picnotici, Indice acidofil 50—55%, indice picnotic 60—80%. Celulele intermediare, neplicurate, separate. Frotiu „curat" fără bacterii, fără leucocite : *D, ziua a 20-a*, în prezenţa secreţiei esterogenoprogesteronice postovulatorii : în majoritate celule intermediare, bazofile, dar plicaturate, cu tendinţă de aglomerare în placarde. Apar bacterii (bacili Döderlein) şi leucocite, dînd aspectul de frotiu „murdar" (după Netter F., 1965).

Scanned with OKEN Scanner

se va preciza sexul genetic (test Barr, cariotip), apoi celelalte investigații (17 CS urinari, eventual laparatomie cu biopsie gonadică).

În amenoreea secundară (tab. VIII.28) se va exclude sarcina și menopauza, după care se dozează gonadotropii și apoi progesteronul, estrogenii și androgenii.

Tabelul nr. VIII.28

Clasificarea funcțională a amenoreei secundare
(după Ross, G, Wiele, R., 1974).

I. *Cu funcție ovariană normală.*
- A. Congenitală.
  1. Criptomenoree.
  2. Absența uterului.
- B. Dobîndită.
  1. Sinechia intrauterină (Sindromul Asherman).
  2. Histerectomia.

II. *Cu scăderea secreției ovariene de estrogeni, progesteron sau androgeni.*
- A. Cu titru crescut de gonadotropi (Insuficiență ovariană primară).
  1. Congenitală.
     a. Agenezie ovariană.
     b. Disgenezie gonadală.
  2. Dobîndită.
     a. Menopauză prematură.
     b. Ovarectomie.
     c. Castrare prin iradiere.
     d. Infecție ovariană.
- B. Cu titru normal sau scăzut de gonadotropine.
  1. Tumoră ovariană feminizantă.
  2. Boli hipotalamo-hipofizare.
     a. Hipogonadotropism congenital.
     b. Dobîndite.
  1. Leziuni organice ale sistemului nervos central (SNC).
  2. Funcționale.

II. *Cu creșterea secreției ovariere de androgeni.*
- A. Tumora ovariană masculinizantă.
- B. Ovar polichistic.

Tumorile ovariene se depistează ginecologic și se diferențiază pe baza hormonilor pe care îi secretă (tab. VIII.27). Notăm că în tumorile virilizante testosteronul este constant crescut, pe cînd 17 cetosteroizii urinari cresc doar la 50% din cazuri.

INVESTIGAȚII HORMONALE ÎN CURSUL SARCINII

Estrogenii. La începutul sarcinii estrogenii se produc și se excretă în aceeași cantitate ca și în faza postovulatorie a ciclului menstrual; din luna a 3-a cresc ușor pînă la termen, datorită contribuției placentei la producția lor (fig. 8.28, a).

Progesteronul. După nidarea oului, complexul pregnandiol (CPG) crește și se menține la un nivel ușor ridicat peste cel din faza secretorie a ciclului menstrual. Din luna a 3-a de sarcină excreția sa crește pînă atinge un maxim în luna a 6-a. CPG la acel moment reprezintă numai 20% din producția de progesteron. Urmează o scădere ușoară și un nou vîrf secretor se observă cu cîteva săptămîni înainte de naștere. Imediat

Scanned with OKEN Scanner

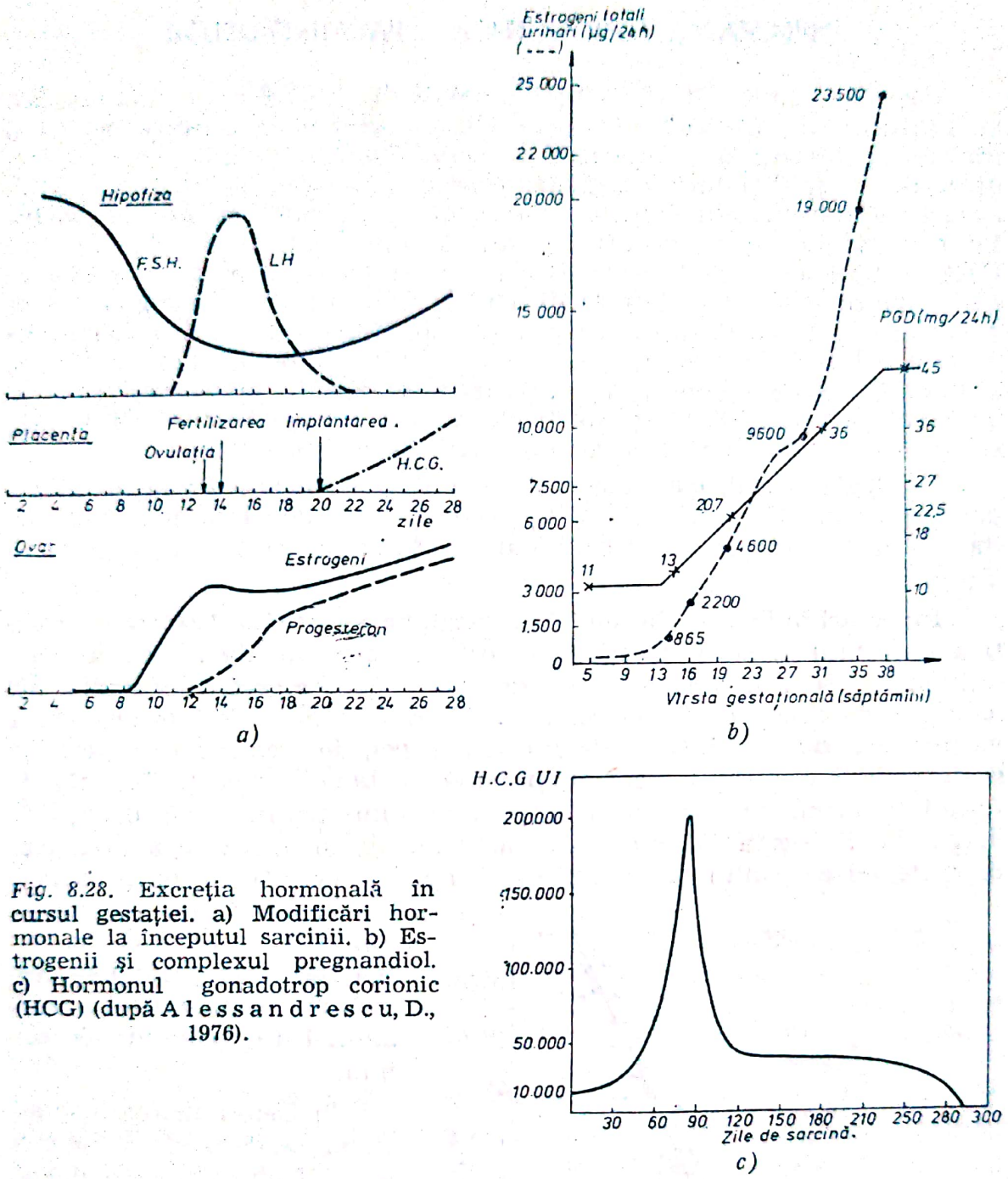


Fig. 8.28. Excreția hormonală în cursul gestației. a) Modificări hormonale la începutul sarcinii. b) Estrogenii și complexul pregnandiol. c) Hormonul gonadotrop corionic (HCG) (după A l e s s a n d r e s c u, D., 1976).

înainte de parturiție, atît nivelul estrogenilor cît și al progesteronului scad (fig. 8.28, b).

Gonadotropii corionici (fig. 8.28, c) HCG se substituie rolului LH hipofizar și asigură persistența și funcționarea corpului galben în timpul gestației, ceea ce explică amenoreea din cursul sarcinii. Producția HCG crește rapid, aproape imediat după nidare, astfel încît în săptămîna a 6-a a gestației valoarea HCG urinar este de 3 ori mai mare decît după nidare, apoi scade treptat și continuu pînă la termen. Testele de graviditate din primele luni de sarcină se bazează pe excreția unei cantități mari de gonadotropi corionici.

Scanned with OKEN Scanner

Parathormonul (PTH) — hormon peptidic linear cu 84 aminoacizi, se formează în celulele principale ale paratiroidelor dintr-o moleculă mai mare precursoare : proparathormonul. Parathormonul provoacă hipercalcemie și fosfaturie ; acționează asupra osului, mobilizînd calciul, asupra nefronului împiedicînd reabsorbția fosforului, asupra intestinului crescînd absorbția calciului printr-un efect mediat de vitamina D. PTH este un hormon trop pentru vitamina D, pe care o activează în 1,25 dihidroxicholecalciferol (1,25 DHC). Concentrația calcemiei ionice plasmatice acționează direct asupra paratiroidelor realizînd o conexiune inversă : hipercalcemia scade secreția PTH, hipocalcemia o crește (fig. 8.29) ; efecte similare are magneziu. Calcemia plasmatică pînă la un nivel de 7 mg/100 ml poate fi menținută independent de PTH, prin schimbări fizicochimice ale calciului osos rapid mobilizabil.

Patologia paratiroidei poate să se prezinte fie sub formă de hipoparatiroidism, fie mai frecvent sub formă de hiperparatiroidism (tab. VIII.29), explorarea efectuîndu-se atît prin teste indirecte cît și directe.

Explorări indirecte. Bazale. 1) Determinarea *calciului (total și ionic)* și a *fosforului* în sînge și urină pot orienta spre un hiper- sau hipoparatiroidism chiar în forme incipiente. Vom găsi respectiv hipercalcemie cu hipofosforemie sau hipocalcemie cu hiperfosforemie. În interpretare se va ține cont de proteinemie, de *p*H-ul plasmei, de creatinina urinară, cît și de ceilalți electroliți (vezi „Explorarea metabolismelor"). Excreția de fosfați în urină, metodă considerată mult timp un indicator prețios în diagnosticul hipertiroidismului, este actualmente tot mai criticată datorită dependenței de conținutul în fosfați al dietei și de alți numeroși factori. O interpretare corectă a excreției urinare de calciu sau fosfor se poate face numai dacă clearance-ul la creatinină depășește 40—50 ml/min.

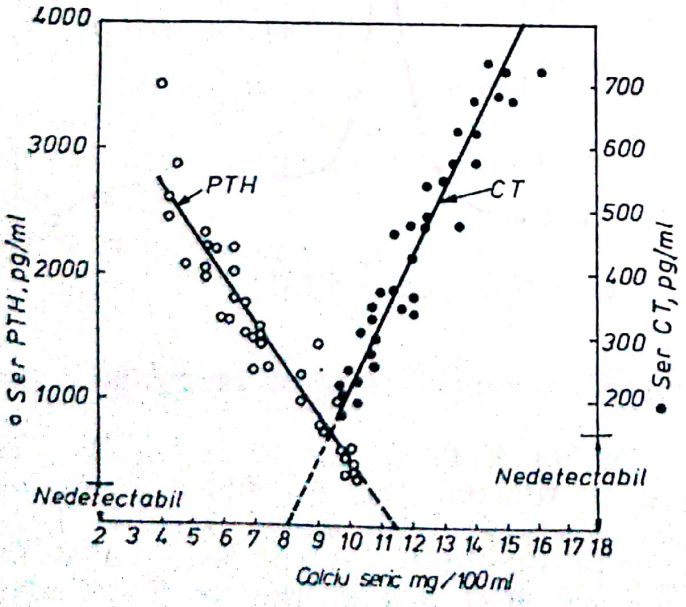


Fig. 8.29. Concentrația serică a parathormonului (PTH) și a calcitoninei (CT) corespondentă diferitelor concentrații ale calcemiei serice (după A r n a u d, D. et al., 1971).

2) Determinarea *magneziului* seric și al *potasemiei* și a *p*H-ului plasmei evidențiază cauze de tetanie diferite de hipoparatiroidism (fig. 8.30).

3) *Fosfataza alcalină* crește în condițiile activității osteogenice intense (ex. la copii și în hiperparatiroidism), și în icterul obstructiv.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. VIII.29

Clasificarea etiopatogenică a bolilor paratiroidei

Hipoparatiroidismul	— Postoperator
	— Idiopatic
	— Alte cauze: Hemoragie, infecţii, iradiere (X sau radioiod).
Pseudohipoparatiroidismul.	
Hiperparatiroidism	
primar	— Adenom simplu sau Poliadenomatiză.
	— Carcinom.
	— Hiperplazie cu celule clare.
secundar	— Rahitism şi osteomalacie.
	— Boli renale: osteomalacie azotemică, diabetul fosfaturic, sindromul Fanconi, acidoza tubulară renală.
	— Boli gastrointestinale cu pierdere de calciu.
paraneoplazic	— Cancere bronhopulmonare, renale, vezicale care produc substanţe de tip PTH.

4) *Hidroxiprolina urinară.* Valorile normale sînt dependente de vîrstă ; la adult 10—30 mg/24 h m^2, la sugar 5—100 mg/24 h/m^2, între 1 an şi 10 ani 40—90 mg/24 h/m^2. În numeroase condiţii clinice excreţia hidroxiprolinei urinare se modifică : în acromegalie, hipo- şi hiperparatiroidism, rahitism, osteoporoză, fără să se poată stabili totdeauna o relaţie directă între concentraţia sa şi metabolismul osos. Acest test diferenţiază hiperparatiroidismul de calciuria idiopatică şi este un indicator bun în conducerea tratamentului atît în hiperparatiroidism cît şi în acromegalie.

5) *Electromiograma* indică hiperexcitabilitatea neuromusculară în tetania latentă fără a preciza cauza.

6) *Electroencefalograma* este adesea modificată în hipoparatiroidism şi tetanie şi impune diferenţierea de epilepsia minoră (vezi cap. EEG).

7) *Scintigrama paratiroidiană cu seleniu-metionină* permite localizarea adenoamelor paratiroidiene relativ mari.

8) *Radiografiile osoase* evidenţiază în hiperparatiroidism resorbţii subperiostale (mai ales în falange) şi subţierea laminei dura alveolare, încă din stadiul incipient al bolii ; în formele avansate aspectul osteitei fibrochistice este caracteristic. În hipoparatiroidism lamina dura alveolară se îngroaşă.

9) Biopsia osoasă se indică în tumori osoase şi în osteomalacie.

Teste dinamice. 1) *Testul de toleranţă la infuzia cu calciu.* După 2 zile de dietă normală constantă (800 mg Ca/zi) se perfuzează 4 ore o soluţie cu 15 mg Ca/kg corp în 500 ml de soluţie salină 1 N. Se apreciază calcemia, fosforemia, proteinemia la începutul şi sfîrşitul testului şi la 24 ore, ca şi fosfaturia şi calciuria în 24 ore. La normali inhibarea PTH va face să crească fosforemia şi să scadă fosfaturia ; în hiperparatiroidism efectul este mai slab, iar în bolile renale neconcludent. Acest test deosebeşte osteomalacia, în care osul avid de calciu îl va fixa, calciuria fiind mică, de osteoporoză, cu o calciurie normală.

2) *Scăderea calcemiei cu agenţi kelatori* (de ex. EDTA 40—50 mg/kg perfuzată 2 ore în 250 ml ser fiziologic cu 20 ml de procaină 2%) ; la normali, calcemia plasmatică scade cu 2—3 mg% pentru maximum 10 ore, în hipoparatiroidism revenirea este întîrziată, calcemia rămînînd sub 8,5 mg% în primele 24 h.

3) *Testul la parathormon intravenos* (Ellsworth-Howard). Diferențiază hipoparatiroidismul de pseudohipoparatiroidism. PTH (200 U i.v.) crește fosfaturia. Aceasta se determină orar timp de 3 ore înainte și 5 ore după injectare PTH. În pseudohipoparatiroidism creșterea nu apare ; la normal, fosfații urinari cresc de peste 2,5 ori, în hipoparatiroidism de peste 5 ori. În varianta modernă a acestui test se determină excreția urinară de 3′, 5′ adenilat monofosfat ciclic (cAMP), valoarea bazală fiind sub 5 micromol cAMP/g creatinină. După administrarea a 200 U PTH se constată creșterea marcată a excreției cAMP în hipoparatiroidism și lipsa răspunsului în pseudohipoparatiroidism.

4) *Testul la cortizon în hipercalcemii* — este foarte utilizat deși este nespecific și criticabil. Cortizonul, 100—200 mg/zi × 10 zile sau prednisonul (30 mg/zi × 10 zile) împiedică resorbția osoasă și scade calcemia în majoritatea bolilor hipercalcemiante (sarcoidoză, mielom multiplu, chiar și metastaze osoase), dar nu are efect în hiperparatiroidism.

Teste directe. 1) *Parathormonul* (PTH), determinat radioimunologic sau biologic, constituie proba exploratorie certă într-un hiper- sau hipoparatiroidism. Determinarea PTH se face în foarte puține centre medicale din lume. Valorile normale serice (0,6 mg/ml) depind de nivelul calcemiei serice (fig. 8.29). Radioimunodozarea PTH simultan sau dozarea calcemiei permite diagnosticul de hiperparatiroidism și la pacienții cu calcemie normală, dacă PTH este crescut la 2—10 ng/ml. Concentrația PTH crește în hiperparatiroidismul paraneoplazic din carcinoamele bronhopulmonare care secretă ectopic PTH (70% dintre carcinoame după unii autori), și în nefropatiile însoțite de scăderea filtratului glomerular renal. Interpretarea radioimunodozărilor PTH trebuie făcută cu atenție, de preferință în cursul probelor de încărcare cu calciu, pentru a diferența hiperparatiroidismul primar (cu PTH stabil crescut), de hiperparatiroidismul secundar (cu PTH care scade dacă crește calcemia). La bolnavii cu tetanie, dozarea PTH permite diagnosticul de certitudine de hipoparatiroidism și excluderea pseudohipoparatiroidismului. Cateterizarea venelor jugulare și dozarea PTH în dreapta și în stînga poate permite localizarea adenomului paratiroidian ;

2) Determinarea altor hormoni care intervin în metabolismul calciului : *tiroxina, cortizolul, estrogenii, somatotropul* completează investigațiile paratiroidiene și precizează diagnosticul diferențial.

3) *Calcitonina* (peptid cu 32 aminoacizi) se determină radioimunologic (în ser 3—400 ng/ml valori bazale). Dozarea este mai rar utilizată în explorarea metabolismului fosfocalcic. Poate crește în carcinomul medular tiroidian peste 500 ng/ml. La subiecții normali o infuzie cu calciu crește calcitonina de la valori nedecelabile la peste 3 mg/ml.

Explorările funcționale în suferințele paratiroidiene interesează în special diagnosticul diferențial al tetaniei din hipoparatiroidism (fig. 8.30) și diagnosticul pozitiv al hiperparatiroidismului primar.

În *hiperparatiroidismul primar*, hipercalcemia (totală sau ionică) și primele semne radiologice (resorbția subperiostală și subțierea laminei dure) orientează diagnosticul, mai ales la asocierea unei fosfataze alcaline și a fosfaturiei crescute.

Scanned with OKEN Scanner

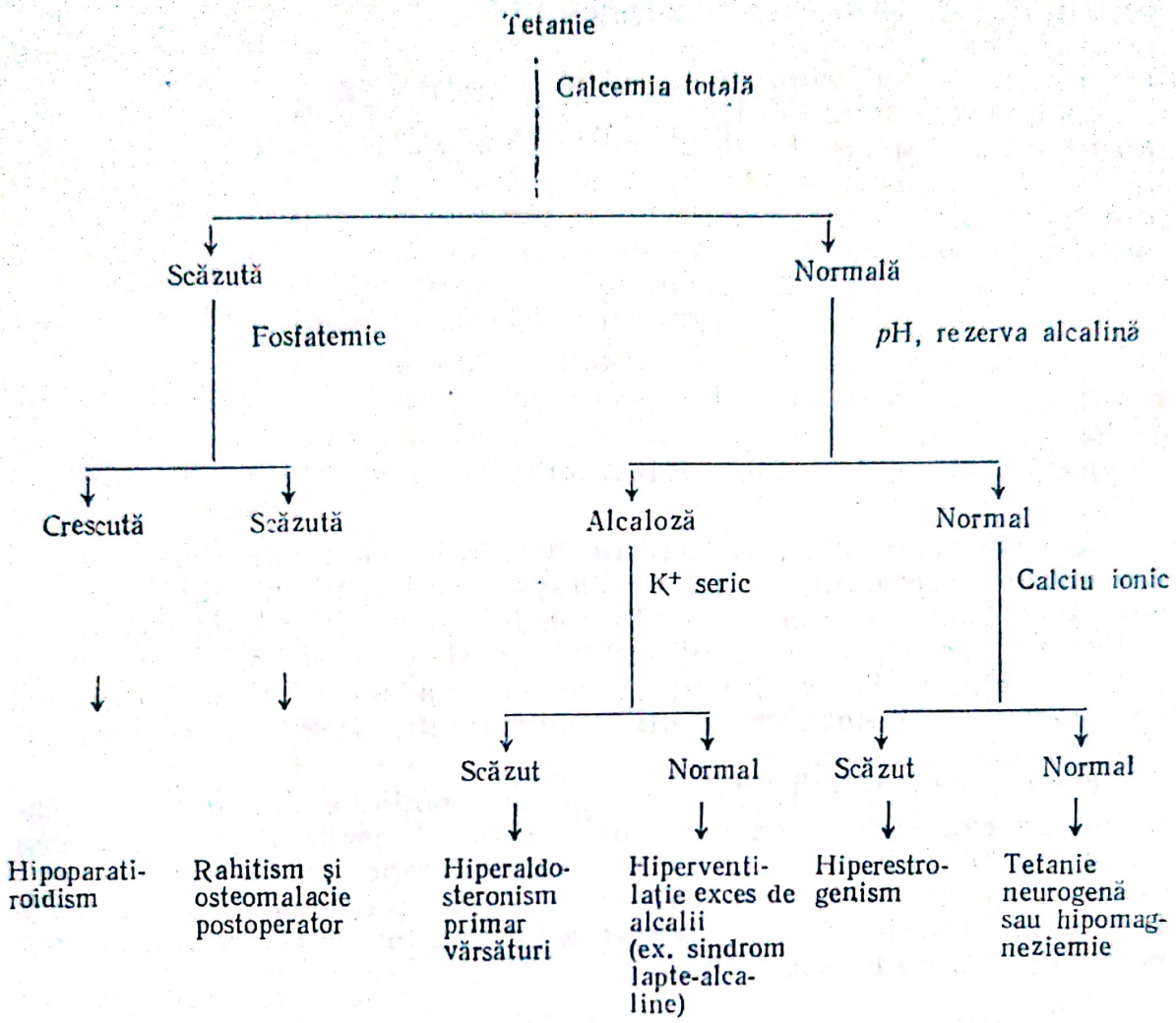


Fig. 8.30. Explorări funcţionale în diagnosticul diferenţial al tetaniei.

Dozarea parathormonului, nesupresibil la testul încărcării cu Ca, precizează diagnosticul de formă primară tumorală, iar scintigrama cu seleniu-metionină marcată, sau dozări selective ale PTH în diferite sectoare venoase (v. jugulară, venele nenumite dreaptă sau stîngă), va preciza topografic localizarea adenomului paratiroidian. Osteita fibrochistică este caracteristică dar nu patognomonică pentru hiperparatiroidism, deoarece poate apărea şi în tireotoxicoza şi acidoza severă. Probleme de diagnostic apar cînd trebuie diferenţiate cazurile de hiperparatiroidism uşor, de alte boli cu litiază renală sau hipercalcemie. Este uneori dificil de deosebit un hiperparatiroidism primar cu insuficienţă renală, de un hiperparatiroidism secundar unei boli renale primare.

Explorarea funcţională a pancreasului endocrin este prezentată la capitolul de investigaţii ale metabolismului glucidic.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IX

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI NERVOS

În ultimele decenii, explorarea funcțională a sistemului nervos a devenit mai complexă și mai substanțială, atît prin introducerea unor metode ce beneficiază de achizițiile tehnicii moderne (scintigrafia, ultrasonoencefalografia, reoencefalografia), cît și prin sedimentarea materialului obținut din utilizarea consecventă a unor tehnici ceva mai vechi, cum ar fi electromiografia, electroencefalografia și examenul lichidului cefalorahidian.

Cu toată bogăția de date și informații obținute din aplicarea tehnicilor de explorare funcțională, nu trebuie să neglijăm existența unui anumit grad de relativitate în valoarea lor, fapt ce subliniază necesitatea integrării lor într-un context și o concepție clinică ce ne poate feri de absolutizări, întrucît pornește întotdeauna de la realitatea particulară a fiecărui bolnav.

ELECTROENCEFALOGRAFIA – E.E.G.

Este o metodă electrofiziologică de explorare a sistemului nervos central, constînd în înregistrarea cîmpurilor electrice transcraniene, culese pe scalp.

1) *Electrogeneză.* Biocurenții provin din activitatea metabolică și funcțională a neuronilor și agregatelor neuronale cerebrale și îndeosebi a celor de la nivelul celulelor piramidale din cortexul cerebral. Activitatea bioelectrică înregistrată electroencefalografic este expresia următoarelor procese cerebrale : la *nivelul neuronal* a) a activității bioelectrice lente sinaptice (PPSE *, PPSI **) ; b) a diferențelor de potențial lent dintre dendritele apicale și pericarion ; *supraneuronal* a) sumarea temporo-spațială și sincronizarea funcțională a unei mari populații neuronale grupate anatomo-funcțional în agregate neuronale ; b) modularea și rit-

* PPSE reprezintă potențialul local de depolarizare cules la nivelul membranei postsinaptice de tip excitator ;

** PPSI reprezintă potențialul hiperpolarizant inhibitor cules la nivelul membranei postsinaptice de tip inhibitor ;

Scanned with OKEN Scanner

marea lor se realizează prin interacțiunea dintre cortex și pacemakerii subcorticali (Nuclei Talamici Nespecifici, N.T. Specifici și FRAA *).

Ca urmare se constituie cîmpuri electrice corticale ce se vor răspîndi în medii heterogene (meninge, LCR, os, țesuturi subcutanate) cu constante dielectrice diferite, ceea ce va avea ca rezultat diminuarea și distorsionarea lor, ajungînd astfel, în bună măsură modificate la nivelul pielii capului. Captate cu electrozi nepolarizabili, amplificate de aproape un milion de ori, sînt înregistrate pe hîrtie sub forma unor curbe quasi sinusoidale a căror frecvență și amplitudine variază de la o regiune corticală la alta, păstrînd simetria interemisferică.

Diferențele regionale sînt în funcție de densitatea neuronilor piramidali și orientarea dipolilor lor electrici față de suprafața externă a circumvoluțiilor cerebrale. Undele sînt mai ample și de frecvență medie în regiunile posterioare și de amplitudine mică și frecvență rapidă în regiunile anterioare.

2) *Ritmurile electroencefalografiei* (fig. 9.1). Grafoelementele se caracterizează prin frecvență, amplitudine, morfologie, localizare regională pe scalp, reactivitate. Criteriul de individualizare ales de către Hans Berger, descoperitorul electroencefalografiei (1924—1929), a fost frecvența. În acest scop el a utilizat primele litere ale alfabetului grec, denumind ritm alfa undele cu frecvență medie între 8—13 cicli/sec. și ritm beta undele cu frecvență rapidă între 14—30 cicli/sec. Grey Walter a completat identificarea undelor eleotroencefalografice, denumind undele foarte lente cu frecvența de 0,5—3,5 c/s — ritm delta, iar pe cele cu frecvența intermediară între 4—7,5 c/s — ritm theta.

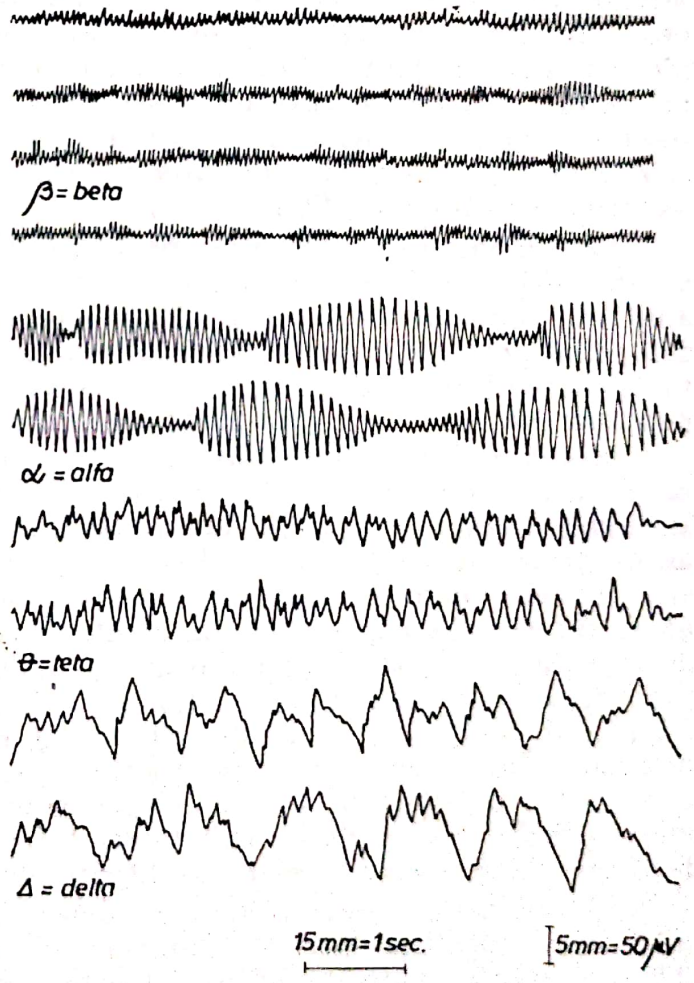


Fig. 9.1. Ritmurile E.E.G.: beta, afla, theta, delta.

Ritmul alfa (8—13 c/s) este format din unde de morfologie sinusoidală modulate în fusuri. Fusurile de alfa cu durata de 0,5—4 secunde apar simetric, sincron în regiunile occipitale, parietale și

* Formația Reticulară Activatoare Ascendentă.

temporale posterioare. Frecvența medie a ritmului alfa este de 10 c/s ; cele mai lente (8 c/s) se întîlnesc la copii și bătrîni, iar cele mai rapide (11—13 c/s) în stările de hiperexcitabilitate corticală (hipertiroidism, anxietate). Amplitudinea este cuprinsă între 10 μV și 100 μV ; cea mai des întîlnită este cea de 50 μV la adulți și ceva mai crescută, între 70—100 μV la copii.,

Incidența ritmului alfa pe traseu este cuprinsă între 10—90%. Se înregistrează în repaus psihomotor, ochii închiși, relaxat, neatent la ceea ce se petrece în jur, în stare de veghe. Se blochează, diminuă din amplitudine și este înlocuit de ritmuri rapide hipovoltate, la stimuli luminoși, prin creșterea și concentrarea atenției, efort mintal, stări de neliniște, frică, emoții. Ritmul alfa este cel mai bine exprimat în ariile corticale vizuale și ar fi rezultatul unui mecanism de feedback cortex-nucleul pulvinar, la nivel de aferențe medii.

Ritmul beta are frecvența între 14—30 c/s, prezintă o morfologie neregulată, este discontinuu, asimetric, iar amplitudinea este cuprinsă între 5—30 μV. În fapt amplitudinea sa este mare între 100—150 μV în înregistrările electrocorticografice, însă prin trecerea prin mediile heterogene intermediare, este mult diminuat. Dispare în timpul somnului și se blochează la pregătirea unei acțiuni, la senzații tactile și la stimuli proprioceptivi din hemicorpul opus. Ritmul beta reprezintă activitatea electrică normală a zonelor corticale fronto-rolandice, unde este mai bine reprezentat și e legat de activitatea pace-makerilor subcorticali, Nucleul Ventrolateral și Corpii Striați.

Ritmul theta reprezintă un ritm intermediar în ceea ce privește frecvența (4—7 c/s). Amplitudinea sa la adult este de 50—70 μV și mult mai amplă la copil (100—150 μV). Morfologia sa este cel mai adesea sinusoidală, deși poate îmbrăca și o formă polimorfă. La copil este distribuit în toate derivațiile, predominant în cele occipito-parietale, iar la adult incidența sa este mică, sub 10—15%, predominant în regiunile temporo-frontale bilateral. La copil reactivitatea sa poate fi asemănătoare cu cea a ritmului alfa pentru stimulii luminoși, îndeosebi în regiunile posterioare. Incidența ritmului theta poate să crească în emoțiile cronice, stările de agresivitate sau de frustrație. Pacemaker-ii subcorticali ai ritmului theta sînt nucleii talamici dotați cu activități lente. Originea ritmului theta ar fi diferită la copil față de adult. În condiții fiziologice reprezintă activitatea bioelectrică dominantă a copilului sub vîrsta de 6—8 ani, precedînd activității alfa a adolescentului în procesul de maturizare. Pare a fi legată de unele particularități neurofiziologice ale creierului infantil : slaba maturare a neuropilului și a sistemului dendrito-intercalar, ceea ce duce la predominența potențialelor postsinaptice inhibitoare (PPSI). La adult ritmul theta înregistrat cortical ar fi un epifenomen al proceselor bioelectrice hipocampice.

Ritmul delta. Ceea ce caracterizează ritmul delta este durata mare a undelor, cuprinsă între 300 milisec. — 2 sec., deci o frecvență între 0,5—3,5 c/s. Morfologia lor este foarte variată : monomorfă, polimorfă, iar amplitudinea medie este cuprinsă între 30—100 μV și uneori chiar mai mare. Ca ritm fiziologic dominant este întîlnit la copiii mici sub doi ani în stare de veghe, dar apare în somnul profund atît la copii, indiferent de vîrstă, cît și la adulți. Formarea și apariția ritmurilor lente

Scanned with OKEN Scanner

delta la copilul mic în stare de veghe este strîns legată de insuficiența proceselor maturative : lipsa echipamentului dendritic și nedezvoltarea neuropilului.

Din aceste ritmuri au fost diferențiate o serie de ritmuri mai puțin semnificative, denumite după banda de frecvență căreia îi aparțin : alfa variant lent (5 c/s), alfa variant rapid (20 c/s), ritmuri rapide generalizate, ritmul „en arceaux" sau ritmul Mu (μ) (8—11 c/s), ritmul γ (30—50 c/s), ritmul iota (14—16 c/s), ritmul lambda (3 c/s), ritmul π (2—3 c/s), ritmul lent posterior (3—5 c/s).

3) *Traseul EEG normal.* a) *Traseul de veghe al adultului* înregistrat în condiții de repaus, cu ochii închiși, este format din ritm alfa și beta în proporție de 85—90% și theta 10—15% (fig. 9.2). Repartiția ritmurilor fiziologice diferă de la o regiune la alta : în regiunea occipitală domină o activitate alfa modulată în fusuri cu frecvență de 10 c/s, amplitudine 50 μV, mai mică în emisfera dominantă. În regiune parietală ritmul alfa poate păstra aspectul de modulare în fusuri, dar în mod obișnuit amplitudinea sa este mică, iar frecvența uneori mai rapidă fiind intricată cu un procent scăzut de ritm beta și theta. Activitatea electrică în regiunea temporală este de mică amplitudine, sub 30 μV, e ușor neregulată și formată din ritm theta discontinuu și ritm alfa sărac, slab exprimat. Regiunile anterioare *rolandice* și *frontale* au o activitate bioelectrică plată, cu ritm alfa în procent foarte mic, dominată de frecvențele rapide beta și uneori (în 10—15% din cazuri) de subarmonice ale acestuia, ritmul „en arceaux", ritmul „Mu" de frecvență 9—11 c/s, imagine în dinți de pieptene ce se blochează numai la stimulii proprioceptivi din hemicorpul opus. El reprezintă dedublarea fiziologică a ritmului beta-rolandic.

Viața de zi cu zi se desfășoară într-un ciclu nictemeral de veghe și somn. În timpul activității cerebrale și psihice intense, pe traseul EEG de repaus ritmul alfa se desincronizează, capătă aspectul denumit traseu de activație — caracterizat prin frecvențe rapide beta difuze, similare celor obținute prin stimularea electrică a formațiilor activatoare.

b) *Traseul de veghe al copilului.* Pe toată perioada de la naștere pînă la adolescență, electrogeneza cerebrală se află în continuă transformare, reflectată în tendințele de trecere de la o activitate lentă către una mai puțin lentă și de creșterea amplitudinii undelor.

La naștere, activitatea bioelectrică este lentă, uniformă, cu unde delta 2—3 c/s și rare unde theta, de amplitudine mică sub 40 μV. Pînă la vîrsta de 1 an apare o organizare a traseelor cu diferențieri între diversele arii cerebrale ; la început cele mai active sînt regiunile parietale și occipitale ; în același timp se stabilește simetria și sincronia interemisferică. Între 2—4 ani domină activitatea lentă theta. De la vîrsta de 4—6 ani ritmul theta scade procentual și intră în competiție cu ritmul alfa care la început are frecvența de 8 c/s, distribuit difuz și mascat de activitatea mai lentă a traseului. Între 5—6 ani ritmurile theta și alfa apar în procente aproape egale, însă la vîrstele mici alfa este labil. Abia de la 10 ani ritmul alfa devine stabil, modulat în fusuri și dominant în regiunile occipito-parietale, reactiv la hiperpnee și SLI (Stimulare Luminoasă Intermitentă), ca și la adult. Între 12—16 ani ritmurile bioelectrice sînt apropiate de cele ale adultului, prezentînd și o oarecare re-

Scanned with OKEN Scanner

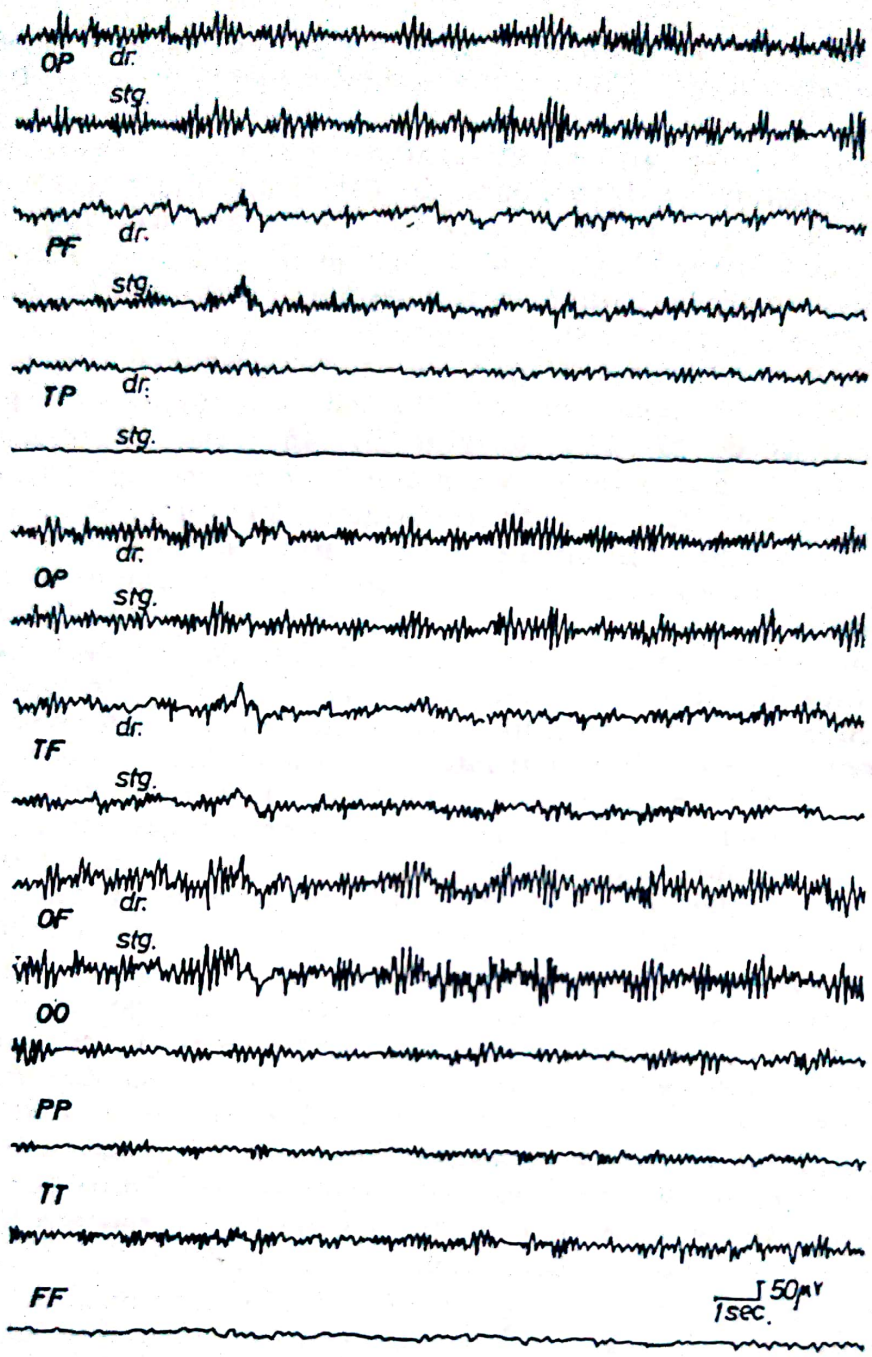


Fig. 9.2. Traseu E.E.G. normal.

maniere la vîrsta pubertății, în sensul instabilității ritmurilor și creșterii activităților lente theta în regiunile fronto-temporale bilateral.

Traseele EEG ale copiilor prezintă o mare variabilitate și labilitate individuală ; astfel, unii copii mai mici pot prezenta ritmul alfa bine exprimat ca la adult, în timp ce alți copii mai mari, sănătoși și normali psihic pot avea trasee corespunzătoare unor vîrste mai mici. Diferențele respective ar fi determinate de *inegalitățile în ritmul de maturare*, ca urmare a variațiilor genetice sau a unor particularități cîștigate, factori ce pot favoriza sau întîrzia procesul de diferențiere a electrogenezei cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

c) *Traseul de somn.* După aspectul morfologic al traseului și mecanismului de producere, au fost descrise două forme de somn, bine diferențiate : a) somnul lent (teleencefalic) și b) somnul rapid-oniric, arhaic (rombencefalic) (fig. 9.3).

Somnul lent prezintă mai multe stadii, în raport cu gradul de profunzime : — stadiul A, se caracterizează prin diminuarea amplitudinii traseului, reducerea indicelui și frecvenței ritmului alfa și înlocuirea lui cu scurte sectoare aplatizate ; — stadiul B (de adormire), ritmul alfa este înlocuit cu lungi sectoare aplatizate și cu ritm theta de mică amplitudine, răspîndit în toate ariile corticale ; — stadiul C (somn ușor), traseul este format din ritm theta difuz intricat în regiunile PF bilateral cu fusuri avînd durată de 1—4 secunde, cu frecvența de 12—15 c/s, amplitudinea 50—70 μV (spindles, ritmuri sigma). La zgomot apar vîrfuri lente pozitive în regiunea vertexului și „complexul K", constituit dintr-o undă lentă electro-pozitivă sub linia izoelectrică, urmată de o undă lentă amplă electro-negativă de 250—300 μV deasupra liniei izoelectrice pe a cărei pantă descendentă se înscriu frecvențe rapide fuziforme ; — stadiul D (somn de profunzime medie), în această etapă predomină activitatea lentă theta difuză la care se supraadaugă cea delta, grafoelementele evocate sînt prezente : complexul K, vîrfurile de vertex și fusurile sigma ; — stadiul E (somn lent profund), activitatea bioelectrică este dominată de unde delta foarte lente de amplitudine crescută, fără diferențe regionale ; potențialele evocate (complexele K) sînt absente. Trezirea bolnavului se face prin trecerea în sens invers de la stadiile profunde la cele superficiale și veghe.

Somnul rapid, de activație (PMO *, REM**), ocupă cam 15—20% din totalitatea somnului de noapte și apare discontinuu în 5—6 cicluri de durată între 5—20 minute, de cele mai multe ori după stadiile II, III de somn lent. Este evidențiat prin înregistrări poligrafice în care se asociază electroencefalogramei, EKG-ul, EMG-ul, înregistrarea mișcărilor globilor oculari și a respirației. Din punct de vedere electroencefalografic se caracterizează printr-o activitate electrică de mică amplitudine, rapidă, ce apare în timpul somnului adînc, de aceea a fost denumit somn paradoxal, intricată cu unde lente de mică amplitudine theta și delta, uneori chiar cu frecvențe apropiate de 10 c/s. Sînt caracteristice undele ascuțite lente din banda theta, electropozitive, înregistrate în regiunea vertexului cu o morfologie particulară „în dinți de ferăstrău". Aceste aspecte se înregistrează în timpul mișcărilor globilor oculari (PMO, REM) și cînd dispare electromiograma de pe traseu. Trezit din acest stadiu de somn, subiectul în aproape 80% din cazuri poate relata conținutul unui vis, de aceea este numită faza onirică. Au fost stabilite relații între mișcările globilor oculari, sensul deplasărilor lor — orizontal sau vertical, și conținutul visului povestit.

---

* P.M.O. — Phase Mouvement Occulaire.
** R.E.M. — Rapid Eye Movement.

Scanned with OKEN Scanner

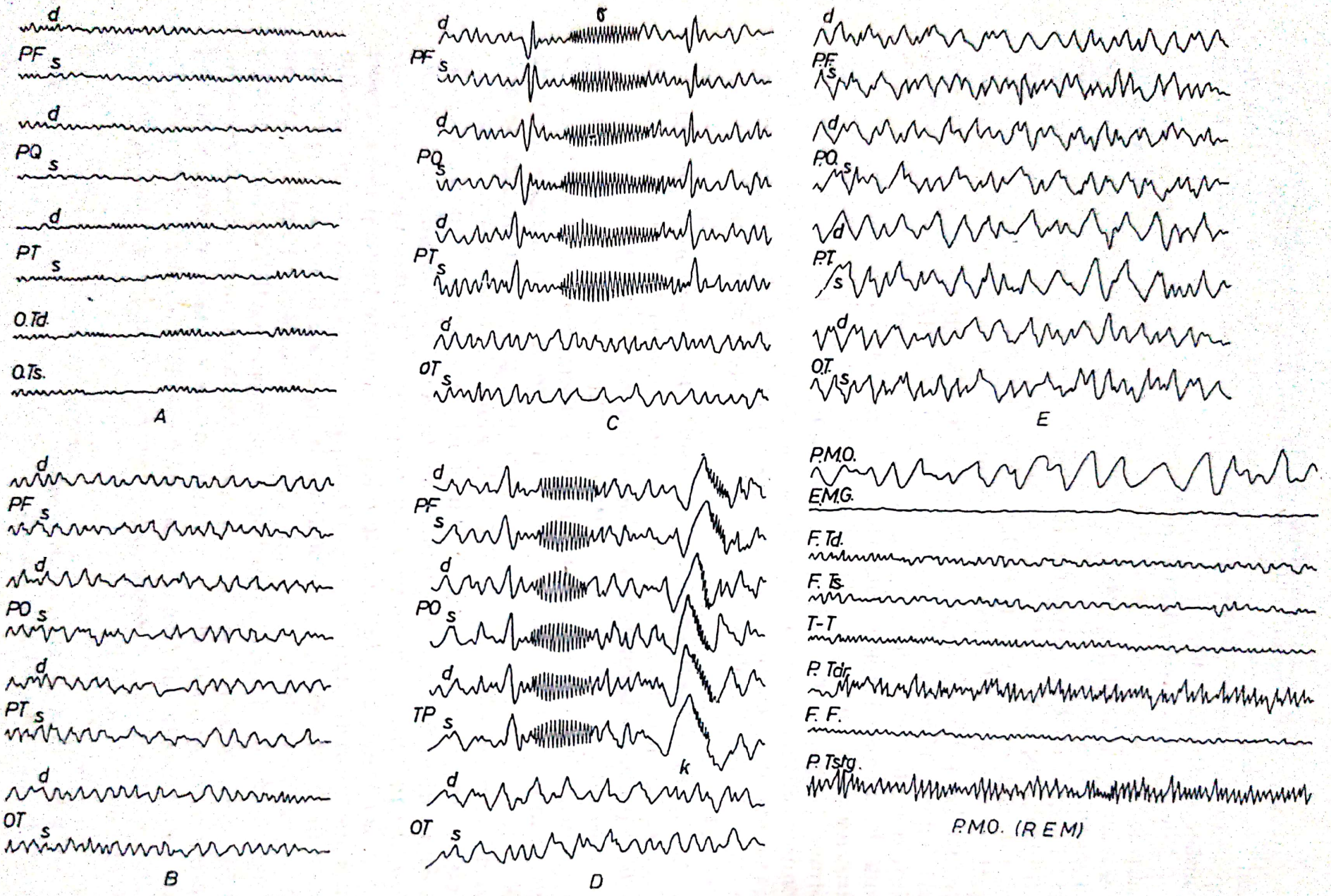


Fig. 9.3. Traseu E.E.G de somn :

1) somn lent stadiile : A, B, C (vîrfuri și fusurile sigma în regiunea vertexului) D, (sigma și complexele K), E, (delta difuz) 2) Somn rapid : P.M.O. (mișcările globilor oculari), E.M.G. (dispărut), E.E.G. (unde theta hipovoltate și unde lente ascuțite pe vertex).

Scanned with OKEN Scanner

Semiologia electroencefalografică este săracă în grafoelemente patologice (fig. 9.4), în acest cadru regăsindu-se o bună parte, dacă nu majoritatea ritmurilor lente descrise anterior la copilul normal. Totodată surprinde contrastul dintre uniformitatea și stereotipia manifestărilor bioelectrice cerebrale și marea bogăție și variabilitate a tablourilor clinice și proceselor fiziopatologice subiacente. În acest context capătă o mare importanță interpretarea traseelor. De aceea acordarea semnificației de normal sau patologic este dependentă și de alți parametri, cum ar fi vîrsta și tabloul clinic. Aceleași grafoelemente care la sugar și copilul mic corespund unei electrogeneze normale, fiziologice, la vîrste mai mari și la adult exprimă suferințe cerebrale organice sau funcționale. În marea majoritate a cazurilor traseele patologice nu sînt caracteristice anumitor afecțiuni sau boli cerebrale. Totuși există cîteva elemente quasi specifice, aproape patognomonice, și anume : 1) complexul vîrf-undă 3 c/s în absența din Petit Mal ; 2) traseul „hipsaritmic" în sindromul West — epilepsia gravă a sugarului cu spasme în flexie ; 3) complexele repetitive lente generalizate în Panencefalita subacută (P.E.S.S.) ; 4) undele lente trifazice din encefalopatia hepatică (encefalopatia porto-cavă).

Clasificarea anomaliilor după criteriul anatomo-clinic : lezional sau iritativ nu se suprapune realităților clinice, de aceea se preferă descrierea undelor și a afecțiunilor în care se găsesc. Anomaliile EEG au fost grupate în raport cu :

1. **Modificările de amplitudine** ce sînt : silentium electric, aplatizarea, hipovoltajul și supravoltajul.

— Silentium electric (absența oricărei activități electrice) poate fi tranzitoriu (reversibil) sau definitiv (ireversibil), iar ca distribuție spațială poate fi generalizat sau focalizat.

Silentium electric reversibil se întîlnește în hipoxiile de scurtă durată (nu mai mult de 10—15 sec. anoxie), în timpul opririlor circulatorii prin torsionarea cordului sau a vaselor mari în cursul operațiilor mari, stop cardiac. Absența O_2 și glucozei duce la o masivă perturbare a permeabilității celulare cu prăbușirea polarizării membranei și potențialelor dendritice ; neuronul nu mai descarcă potențiale de acțiune.

Silentium electric ireversibil sau traseul nul se întîlnește în coma depășită ; cu o durată de peste 4 ore pune diagnosticul de „moartea creierului".

Silentium electric focalizat poate fi evidențiat numai prin înregistrări monopolare și culegeri direct electrocorticografice. Se întîlnește în glioblastoame voluminoase dense în care a fost distrusă complet populația neuronală, tumora fiind inactivă electric ; hematoame subdurale și extradurale, undele sînt blocate de masa de sînge extravazat.

Traseul plat este cel mai comun element semiologic. În raport cu geneza, semnificația și valoarea prognostică, se disting : trasee plate desincronizate prin blocarea ritmului alfa, trasee plate rapide persistente, trasee plate cu unde lente și trasee plate în timpul crizelor comițiale.

a) *Traseul plat cu amplitudine sub 10μV* e format din frecvențe rapide, se întîlnește în condiții psihologice ce blochează ritmul alfa : atenție crescută, calcul mintal, emoții etc. Relaxarea bolnavului, hiperpneea aduc ritmul alfa în derivațiile posterioare. In patologie este obser-

Scanned with OKEN Scanner

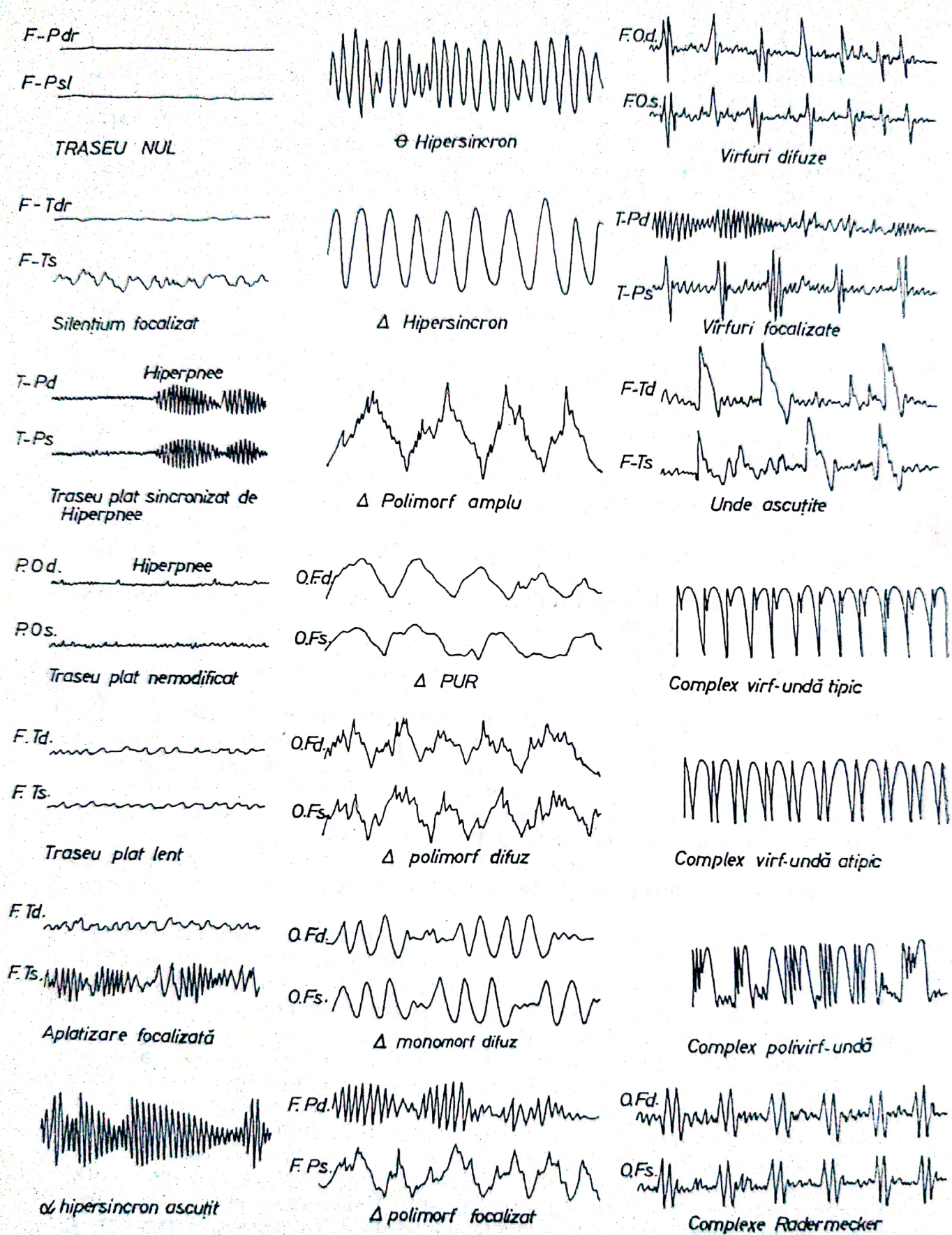


Fig. 9.4. Tabel sinoptic cu schematizarea unor tipuri de anomalii E.E.G.

Scanned with OKEN Scanner

vat frecvent în neurastenie, cerebrastenia posttraumatică, psihopatii, nevroza obsesivo-fobică, schizofrenie, tulburări afective din preinvoluție și ateroscleroza cerebrală.

b) *Traseele plate rapide nemodificate* de activările de rutină, reprezintă o suferință cerebrală difuză sau a FRAA. De aceea traseele nu mai pot fi sincronizate prin hiperpnee, dezaferentarea parțială a FRAA. Se întîlnește în predelirium și delirium tremens, traumatisme cranio-cerebrale, ateroscleroza cerebrală difuză, insuficiența vertebro-bazilară, tumori sau encefalită de trunchi, schizofrenie, agitația maniacală.

c) *Traseul plat din crizele comițiale.* În unele forme de hipsaritmie, Petit Mal variant, crize tonice la sugar, criza poate să apară sub formă de trasee general aplatizate cu frecvențe rapide difuze, locul de declanșare a crizei fiind în porțiunea inferioară a trunchiului cerebral, de unde sînt induse frecvențe rapide. În anumite crize psihomotorii, înregistrarea de profunzime stereoencefalografică scoate în evidență furtună de vîrfuri în amigdală și hipocamp, în timp ce culegerile de pe scalp arată numai frecvențe rapide generalizate.

d) *Traseul plat cu activitate lentă* generalizată rezultă dintr-o suferință marcată a neuronilor cerebrali ca în comele de lungă durată și stările preagonice ale encefalitelor acute. Prognosticul e total nefavorabil. La nivelul neuronilor există importante tulburări metabolice cu scăderea aproape de zero a potențialelor de acțiune neuronale.

e) *Aplatizarea localizată* este formată din unde delta de foarte mică amplitudine sub 20 μV. Se găsește în hematoame subdurale și în tumorile corticale superficiale în care numărul redus de neuroni indemni duce la impulsuri rare și disparate.

Trasee supravoltate, cu amplitudine peste 150—200 μV, pot fi determinate de orice ritm fundamental, astfel : 1) alfa sub formă amplă ascuțită apare în spasmofilie, stări de hiperexcitabilitate cerebrală, psihopatii excitabile, hipertensiune arterială ; 2) ritmul theta amplu apare fiziologic în regiunile occipito-parietale la copii între 4—7 ani, precum și în tulburări de comportament și sechele meningoencefalitice ; ritmul delta amplu poate îmbrăca mai multe aspecte : a — sinusoidal în raport cu fenomenele de hipersincronizare în hipocapnia hiperventilatorie fiziologică la copii, în imaturitate, psihopatii, spasmofilie și la indivizii tratați cu neuroleptice (determină creșterea activității formațiilor sincronizate din trunchi și diminuarea celei a FRAA) ; b — hipersincronizarea lentă de tip paroxistic, autoîntreținută, apare intercritic în epilepsia majoră primară, epilepsiile majore secundar generalizate, epilepsiile psihomotorii și în activările medicamentoase cu psihoanaleptice. Ea ar reprezenta răspunsul stimulării formațiilor sincronizate din sistemul centrencefalic.

2. **Modificările de frecvență.** La adult frecvențele normale sînt cuprinse între 8—30 c/s ; cele sub 7 c/s sînt considerate patologice, adică ritmurile theta și delta.

Grafoelementul cel mai important în patologie este ritmul delta care exprimă întotdeauna o suferință neuronală. La orice noxă, indiferent de natura ei : hipoxie, hipoglicemie, stări toxice, anestezie profundă sistemul nervos răspunde stereotip prin ritmuri lente delta. Se descriu mai multe aspecte : delta pur, monomorf și polimorf.

Scanned with OKEN Scanner

Delta pur reprezentat de unde lente de frecvență 1—3 c/s, rotunjite sau ușor ascuțite de aceeași amplitudine și durată, necrenelate de suprapunerea altor unde ; se întîlnesc în modificări de conștiință : somnolență, hipersomnie, confuzie mintală, come superficiale și moderate ; exprimă o perturbare morfofuncțională a FRAA.

Delta polimorf se caracterizează prin unde lente neregulate variabile ca deschidere și amplitudine de la un moment la altul și peste care se suprapun unde mai puțin lente sau mai rapide. Este cel mai important grafoelement patologic : în suferințele cerebrale poate fi (generalizat) difuz, focalizat (într-o singură derivație), localizat (în mai multe derivații) sau lateralizat (ocupînd o emisferă în întregime). Delta polimorf difuz se întîlnește în comele cerebrale indiferent de natura lor, ca și în comele de origine extracerebrală prin perturbări metabolice generale : hepatică (hiperamoniemie și insuficiență hepatică gravă), diabetică (stare de cetoacidoză), uremică (retenție de azot cu blocarea enzimelor cerebrale și disfuncția pompei de sodiu), hipoglicemică (aport insuficient de glucoză), prin insuficiență respiratorie (hipoxie și hipercapnie). De asemenea în leziuni cerebrale diverse : procese expansive intracraniene, meningite și meningo-encefalite, traumatisme cranio-cerebrale grave, leziuni vasculare difuze, demențe, encefalopatia Gayet-Wernicke, schizofrenia hebefreno-catatonică.

Delta focalizat este întîlnit în procese expansive intracraniene : tumori cerebrale, hematom intraparenchimatos, subdural, extradural, în abcesul cerebral, în tromboze și embolii cerebrale, tromboza carotidei interne, chist hidatic cerebral, atrofie corticală etc.

Ritmul delta monoritmic are o morfologie sinusoidală, amplitudinea mare 150—200 μV și se înregistrează bilateral simetric, sincron. Poate reprezenta un ritm transmis, proiectat la distanță de sediul anatomic al leziunii, mai ales în procesele expansive de profunzime ce interferează formațiunile cu rol în reglarea electrogenezei cerebrale și în sinergismul funcțional interemisferic. Ritmul delta monoritmic *generalizat* în bufee scurte se înregistrează în tumorile de ventricul III, tumori periapeductale, tumori hipotalamice, tumori mezencefalice, leziuni vasculare ca insuficiența vertebro-bazilară. Localizat în regiunile *anterioare* bilateral, se întîlnește mai frecvent în tumori optochiasmatice, de corp calos, meningiomul de aripă sfenoidală, tumori frontale de profunzime. În regiunile *posterioare* occipitale bilateral ritmul delta monoritmic este transmis din leziunile de fosă posterioară : tumori de : vermis, cerebel, ventricul IV, mezencefalice, abces de fosă posterioară, leptomeningita de fosă posterioară. La nivel neuronal, în timpul înregistrării ritmului delta polimorf, s-a demonstrat scăderea foarte intensă a potențialelor de acțiune celulare, membrana celulară pierzîndu-și capacitatea de a răspunde variațiilor de potențial.

Ritmul theta. El poate exprima o întîrziere a maturației electrogenezei cerebrale, evoluția către ameliorare a unui proces lezional grav în înregistrări seriate, existența unui fond lezional sechelar sau a unor tulburări afectiv-comportamentale.

Semnificația de *întîrziere maturativă* a electrogenezei este acordată la copil și adolescent. Ea poate fi de origine genetică ; în aceste cazuri se întîlnesc trasee similare la părinți ; mai poate fi cîștigată prin procese

Scanned with OKEN Scanner

microlezionale. Aprecierea corectă a valorii patologice a ritmului theta se realizează în dinamică prin înregistrări repetate.

3. **Modificări de morfologie şi de grupare a undelor.** Modificarea cea mai semnificativă de morfologie a undelor EEG este reprezentată de unda ascuţită (unda vîrf). Ea se poate asocia cu unde lente sau cu mai multe unde ascuţite, constituindu-se în diverse tipuri de modificări paroxistice (cu apariţie şi dispariţie bruscă, de scurtă durată şi cu amplitudine de 2—3 ori mai mare decît a ritmului de bază). Ca elemente distincte se descriu vîrfurile, undele ascuţite, complexele vîrf-undă, complexele polivîrf-undă, complexele repetitive.

Vîrfurile (SPIKES) sînt unde ascuţite rapide cu durata mai mică decît a ritmului alfa. Ele pot avea o polaritate monofazică, bifazică, polifazică, apar fie izolate fie grupate şi au un caracter difuz sau localizat. Vîrfurile *difuze* exprimă o stare de hiperexcitabilitate neuronală corticală sau subcorticală şi se întîlnesc mai frecvent intercritic în epilepsia generalizată, sechele meningoencefalitice, afecţiuni degenerative cerebrale, traumatisme cranio-cerebrale, spasmofilie, hipertensiune arterială, psihopatii, după tratamentul cu antidepresive şi psihoanaleptice. Vîrfurile *localizate* au fost observate în epilepsia focalizată (parţială), epilepsia temporală, atrofie corticală, ischemia cerebrală, la periferia tumorilor cerebrale cu evoluţie lentă, în cicatricea cerebrală posttraumatică etc.

Vîrfurile sînt expresia depolarizării excesive şi de lungă durată a membranei neuronale cu descărcări frecvente de potenţiale de acţiune, grupate în scurte bufee cu durată medie de 15 milisecunde. Există o tendinţă marcată de sincronizare, şi în raport de numărul neuronilor angrenaţi variază şi amplitudinea vîrfurilor respective.

Undele ascuţite (SHARP WAVES) sînt monofazice cu o durată mai mare decît a undelor theta, supravoltate şi cu o morfologie particulară, avînd panta ascendentă abruptă, iar panta descendentă mai înclinată. Morfologia sa mai atipică faţă de vîrf ar fi determinată de unele distorsiuni rezultate din faptul că focarul de formare ar fi mai îndepărtat de locul de culegere ; ca şi vîrful sînt expresia proceselor de hipersincronizare autoîntreţinută neuronală, dar cu întîrzieri sinaptice diferite.

Complexul vîrf-undă este format dintr-o undă ascuţită rapidă şi o undă lentă cu o frecvenţă de 3 c/s în forma *tipică* şi de 1—2 c/s sau 4—5 c/s în forma *atipică de complex vîrf-undă*. Este grafoelementul acreditat cu cea mai sigură specificitate în diagnosticul epilepsiei. Forma tipică se întîlneşte în epilepsia Petit Mal cu descărcări paroxistice generalizate. Complexul vîrf-undă prezintă unele variaţii în raport cu vîrsta, la copiii sub 3 ani fiind mult mai lent. În afara epilepsiei, complexele vîrf-undă mai atipice pot fi observate pe fond sechelar, mai ales cînd se abuzează de neuroleptice, neurostimulante şi după electroşocuri.

Complexul polivîrf-undă compus din mai multe unde ascuţite rapide şi o undă lentă cu durată de 1—2 c/s este reflectarea electrică a mioclonIilor.

Descărcările periodice repetitive constau în complexe (Radermecker) formate din unul sau mai multe vîrfuri asociate cu unde lente ample de 300—400 μV ; întreg complexul durează 0,5—2 secunde şi apar generalizate repetitiv, la distanţe egale între ele, cu o frecvenţă de 4—20 pe

Scanned with OKEN Scanner

minut. Ele sînt bilaterale simetrice, sincrone cu miocloniile şi reprezintă elemente patognomonice pentru pan-encefalita sclerozantă subacută (P.E.S.S.).

Locul de formare al complexelor ar fi neuronii suferinzi din nucleii striato-talamici, trunchiul cerebral şi substanţa albă.

Cercetări recente au arătat că ele ar fi în relaţie cu descărcări ritmice şi periodice ale centrilor respiratori lezaţi, din punte şi bulb.

E.E.G. ÎN EPILEPSIE

Epilepsia este afecţiunea în care EEG este metoda de explorare cu contribuţia cea mai valoroasă. Datele obţinute servesc la stabilirea diagnosticului, diferenţierea formelor clinice, alegerea tratamentului, permit selecţionarea profesională şi ajută la stabilirea responsabilităţii medico-legale. Marea majoritate a bolnavilor comiţiali sînt examinaţi intercritic, fază în care simptomatologia este săracă. Pot apărea trei categorii de trasee : *Normale*, care se întîlnesc la 15—20% din cazurile de Grand Mal, în 30—40% din cele psihomotorii şi în peste 4/5 din formele cu Petit Mal, de asemenea în epilepsiile cu crize rare şi epilepsiile morfeice ; *Anomalii bioelectrice* difuze ce constau din ritm alfa neregulat, sărac, frecvenţe rapide generalizate, disritmii lente din banda theta sau delta generalizate sau focalizate care pot reflecta un fond sechelar, organic cerebral ; *Prezenţa grafoelementelor de tip paroxistic*, autoîntreţinute, ce pot fi clasificate în 3 grupe, şi anume : a) anomalii specifice — complexul vîrf-undă tipic sau atipic şi complexul polivîrf-undă ; b) anomalii iritative paroxistice, autoîntreţinute — vîrfuri ample, unde ascuţite, vîrfuri multiple, polivîrfuri generalizate sau focalizate ; c) hipersincronismul lent paroxistic din banda theta şi delta.

Întrucît e mai frecvent la copii, chiar în mod fiziologic în timpul hiperpneii, în tulburările de comportament şi personalitate, la bolnavii trataţi cu electroşocuri, neuroleptice şi insulină şi e mai rar în epilepsie, poate fi luat în consideraţie numai dacă simptomatologia clinică este tipică şi foarte evidentă. În acest caz hipersincronismul lent poate fi singura manifestare electrică.

Epilepsiile sînt clasificate în generalizate, forme convulsive (G.M) şi neconvulsive (P.M.), şi parţiale (localizate).

Epilespia Petit Mal este caracterizată prin absenţe. *Absenţa tipică* se manifestă electric prin descărcări de complexe vîrf-undă 3 c/s şi amplitudinea de 200—500μV, cu caracter generalizat, simetric, sincron, avînd o durată de 4—20 secunde cu debut şi sfîrşit brusc (fig. 9.5). Intercritic traseele sînt normale. *Microabsenţele* au aspectul clinic al unor scăpări de atenţie şi corespund la 3—6 complexe vîrf-undă generalizate repetate de mai multe ori. *Absenţa de lungă durată* se manifestă sub forma unor stări de obnubilare, iar traseul EEG arată descărcări de complexe vîrf-undă tipice cu durată de 1—3 minute. *Status-ul Petit Mal* se manifestă electric prin descărcări continue de complexe vîrf-undă timp de 1—24 ore, bolnavii prezentînd stări confuzionale prelungite, automatisme sau fugi.

Locul de formare a complexelor vîrf-undă este regiunea centrencefalică. La apariţia lor participă pe de o parte sistemul convulsivant reti-

Scanned with OKEN Scanner

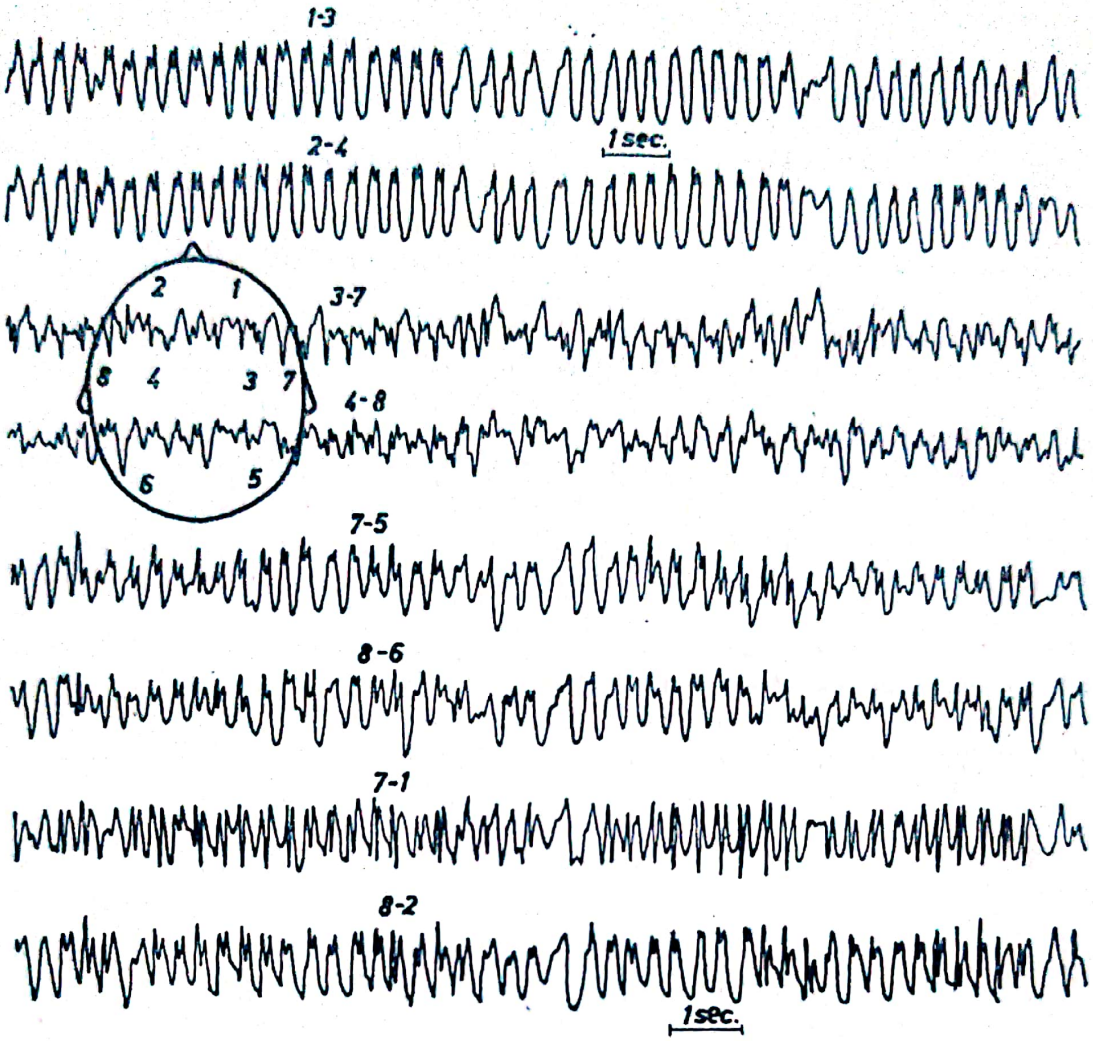


Fig. 9.5. Criză de PETIT MAL : complexe vîrf-undă 3 c/s generalizate.

culo-talamic care produce clinic pierderea cunoştinţei, iar electric descărcările de vîrfuri rapide de 10 c/s, iar pe de altă parte un sistem inhibitor talamo-caudat care se opune primului şi descarcă o undă lentă inhibitoare de 3 c/s. Sistemul inhibitor antirecrutant fiind mai activ face ca la fiecare vîrf să răspundă cu o undă lentă rezultînd modelul EEG de complex vîrf-undă de 3 c/s.

Epilepsia Petit Mal mioclonic se defineşte clinic prin absenţe însoţite de secuse mioclonice generalizate sau parţiale ce corespund electric unor paroxisme de complexe polivîrf-undă cu frecvenţa de 2—3 c/s generalizate (fig. 9.6), predominente în regiunile frontale cu durata de la cîteva secunde la minute şi chiar mai mult în stările de status mioclonic. În raport cu mecanismul amintit mai sus, sistemul inhibitor talamo-caudat nu mai este suficient de puternic încît să blocheze descărcările formaţiei recrutante reticulo-talamice, care emit 2—3—4 vîrfuri rapide ce corespund unei unde lente de origine talamo-caudată, apărînd astfel complexul polivîrf-undă.

Epilepsia majoră tonică-clonică (Grand Mal). Criza majoră, convulsivă poate fi de la început (primar) generalizată cînd leziunea epilepto-

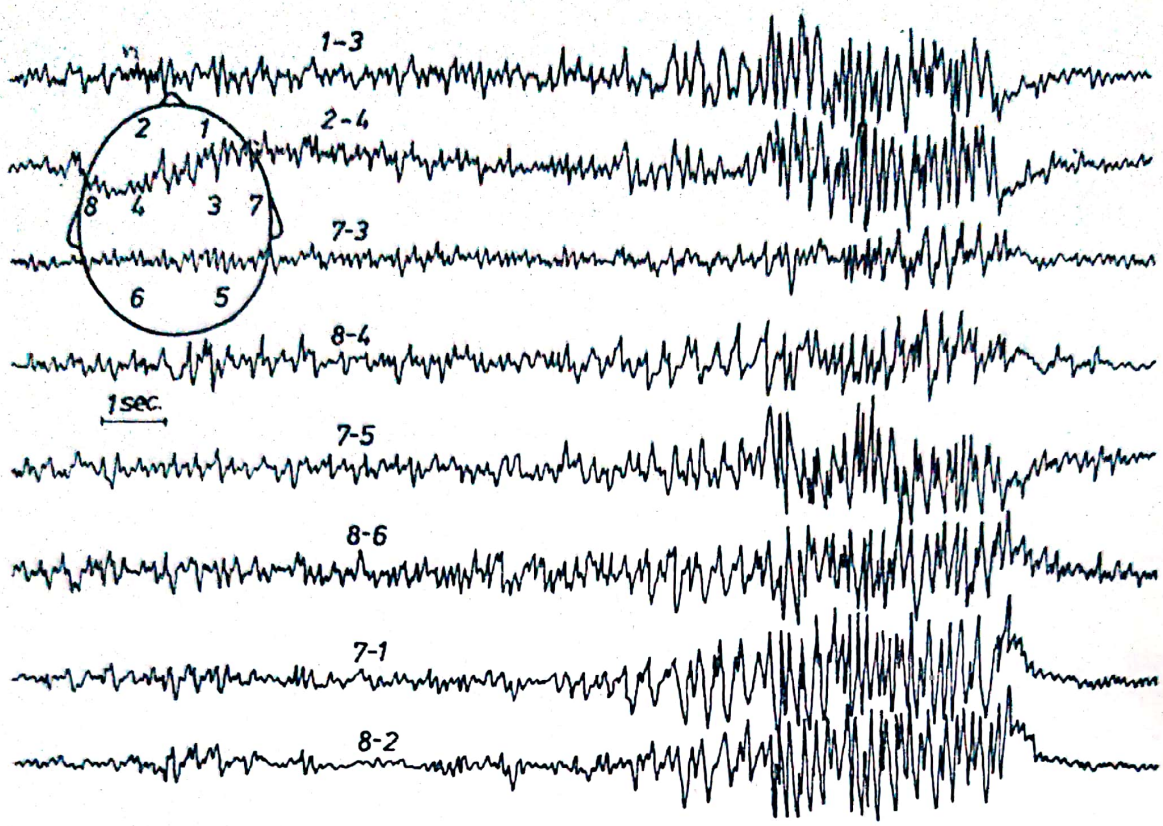


Fig. 9.6. PETIT MAL mioclonic : paroxisme de complexe polivîrf undă generalizate.

genă e localizată în regiunea centrencefalică sau secundar generalizată cînd focarul este plasat în oricare arie corticală, de la care prin propagare unda epileptogenă ajunge în regiunea centrencefalică prin intermediul circuitelor cortico-subcorticale. De aici descărcările se răspîndesc brusc, simetric, sincron în ambele emisfere cerebrale.

Criza generalizată se desfăşoară în 3 faze :

Tonică, caracterizată prin convulsii tonice generalizate cu durata de 20—30″ al căror corespondent EEG este reprezentat de vîrfuri rapide, ample 200—500 μV, progresiv crescînd şi generalizate, sincrone, cu frecvenţa între 8—12 c/s. Ritmul se numeşte recrutant epileptic.

Clonică este constituită din clonii musculare generalizate cu durata de 30—90″, ce sînt exprimate pe plan electric prin paroxisme de vîrfuri ritmice întrerupte de unde lente ample, cu frecvenţe de 3 pînă la 8 c/s. Din competiţia şi suprapunerea vîrfurilor rapide peste undele lente vor rezulta modele electrice de polivîrf-undă, cu aspect variabil.

Postcritică. După ultimele clonii bolnavul intră într-o stare de comă ce debutează electric printr-un traseu plat, silentium electric — fază de extincţie corticală — care este urmată de o perioadă de suferinţă postcritică difuză cu unde delta ample în şiruri lungi, apoi theta, trecîndu-se treptat către aspectul EEG intercritic.

Criza începe datorită descărcărilor masive ale formaţiei reticulare din trunchiul cerebral, urmată de antrenarea fasciculului convulsivant reticulo-talamic

ce declanşează ritmul recrutant, vîrfurile rapide, ample. Trecerea de la faza tonică la cea clonică se datoreşte intrării în acţiune a fasciculului inhibitor antirecrutant care îşi interferează descărcările de unde lente cu vîrfurile recrutante. Sfîrşitul crizei e rezultatul mai multor mecanisme ; 1) epuizarea rezervelor energetice neuronale ; 2) acumularea de metaboliţi în ţesutul nervos (acid lactic ce modifică pH-ul, CO_2 în exces care inhibă fluxul de Na+ spre celulă) ce reduc excitabilitatea membranei neuronale. La acestea se adaugă intrarea în acţiune a unor mecanisme active hiperpolarizante ca : circuitul talamo-cortical, caudato-talamic, hipocampic şi nucleul reticulopontin.

Crizele parţiale, de exemplu o criză motorie de hemicorp, localizată electric în aria rolandică contralaterală (fig. 9.7), se caracterizează prin apariţia unor paroxisme focalizate de vîrfuri rapide progresiv crescînd ca amplitudine. După faza tonică ce angajează unilateral şi nucleii de profunzime talamici cu ritmul recrutant descris anterior, urmează faza de interferenţă şi alternanţă între vîrfuri şi unde lente ample provenite din impulsurile trimise de către circuitele inhibitorii talamo-corticale şi în consecinţă apariţia clinică şi electrică a fazei clonice. Apoi fenomenele inhibitorii active, blocante ale crizei cresc incidenţa undelor lente localizate, iar la puţin timp după aceea traseul EEG îşi recapătă aspectul iniţial anterior crizei sau vor mai persista unde lente reziduale şi vîrfuri focalizate. Intercritic se înregistrează unde lente θ sau Δ izolate sau grupate în bufee (leziune) şi grafoelemente de aspect iritativ constituite din paroxisme de vîrfuri «Spikes», unde ascuţite «Sharp Waves», Complexe vîrf-undă sau Complex polivirf-undă, localizate într-o arie corticală sau pe întreg emisferul.

Paroxismele epileptice localizate se propagă din aproape în aproape pe căi sinaptice sau prin cîmpuri electrice cuprinzînd ariile vecine sau întreg emisferul. Cîteodată, prin propagarea paroxismelor prin intermediul circuitelor cortico-caloase criza electrică se poate extinde la ariile omoloage din emisferul opus. În acestea din urmă poate să apară un focar epileptogen secundar, care va deveni uneori independent, im-

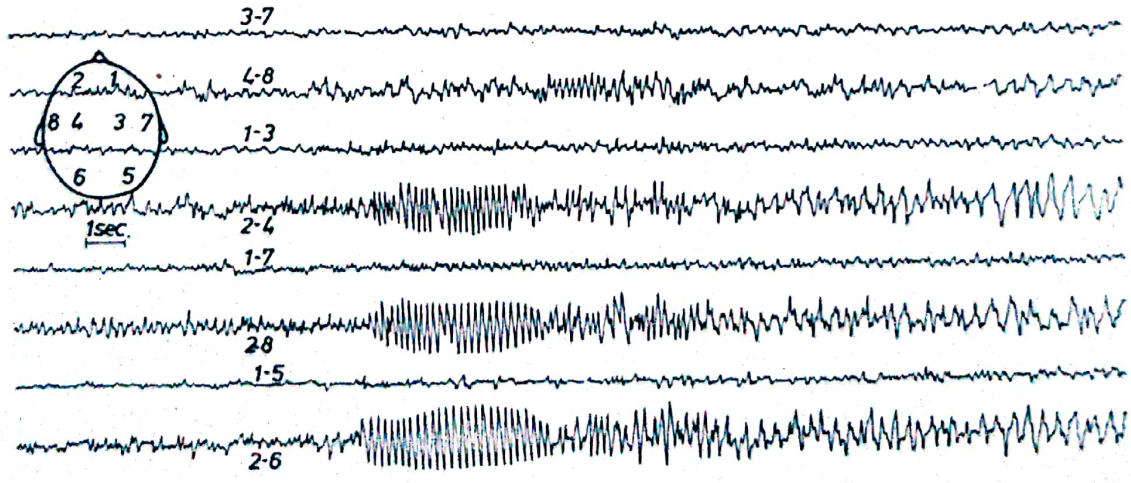


Fig. 9.7. Criză comiţială motorie hemicorp drept :
paroxisme de vîrfuri ample (ritm recrutant epileptic) urmat de unde ascuţite ample şi unde lente delta în regiunea frontală stîngă (electrodul 2).

Scanned with OKEN Scanner

primînd crizelor o simptomatologie și un ritm propriu. Deseori crizele parțiale pot constitui debutul crizelor G.M. secundar generalizate.

Epilepsia psihomotorie. Este forma de epilepsie cea mai frecventă și cu simptomatologia cea mai complexă și polimorfă în care se intrică semne neurologice cu o simptomatologie psihiatrică policromă de tip psihotic, legată de interesarea unor importante arii cu funcții mnezice, senzoriale și afective, cu largi conexiuni. Ele cuprind regiunile prefronto-orbitale, temporolimbică și centrencefalică. Reamintim că structurile rinencefalice au pragul convulsivant cel mai scăzut din tot creierul prin importanta concentrare de conexiuni și circuite neuronale, la acest nivel. Totodată lobul temporal prezintă o mare fragilitate la traumatisme, hipoxie, iar crizele epileptice antrenează ischemie și leziuni ale zonelor hipocampului.

Foarte multe epilepsii de alte tipuri facilitează producerea focarelor epileptice secundare temporale, fenomen cunoscut sub termenul de „temporalizare" a crizelor comițiale.

Crizele electrice psihomotorii se manifestă mai frecvent prin următoarele aspecte : 1) paroxisme de vîrfuri și de unde ascuțite ample în regiunile temporale sau temporo-frontale unilateral sau bilateral simetric, sincron ; 2) șiruri lungi de unde lente medio-voltate, trapezoidale și triunghiulare în derivațiile temporo-unilaterale culese prin monopolar ; 3) frecvente unde lente, vîrfuri și complexe vîrf-undă atipice în ambele emisfere datorită existenței a două focare, unul primar și altul secundar în emisfera opusă, „în oglindă". Ele pot să se sincronizeze și să descarce împreună sau asincronic alternativ, în cumpănă, în basculă ; 4) crize electrice exprimate printr-o trecere progresivă de la ritmul de bază către ritmul theta, apoi delta generalizat, cu amplitudine crescîndă, rareori predomină în regiunile temporale sau temporofrontale ; (fig. 9.8) ; 5) un aspect EEG întîlnit îndeosebi de psihiatri este modelul electric denumit „paradoxul epilepsiei" caracterizat prin normalizarea forțată în criză și reapariția de vîrfuri și bufee de unde lente ascuțite în

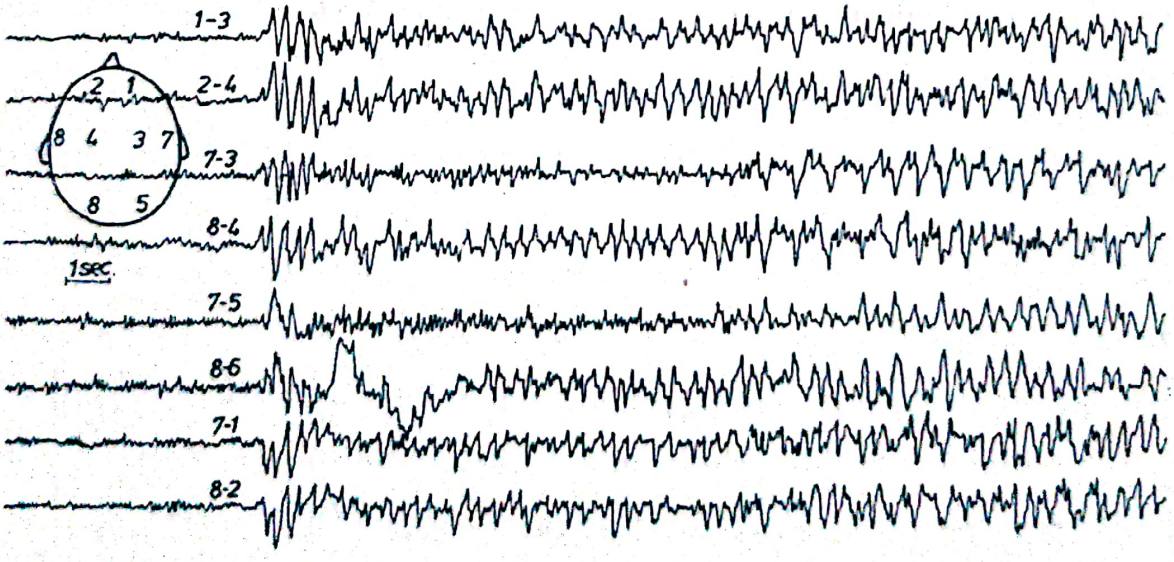


Fig. 9.8. Criză de epilepsie psihomotorie :
unde ascuțite ample generalizate și ritm delta difuz, predominente în derivațiile temporale stîngi (electrodul 8).

Scanned with OKEN Scanner

regiunile temporale, intercritic sau între stările episodice care au durata de zile sau săptămîni.

Epilepsiile copilului mic. Sub vîrsta de 6 luni creierul are un prag convulsivant crescut datorită sinapselor inhibitorii axo-dendritice, ceea ce face ca crizele convulsive să poată fi determinate numai de către noxe sau dezechilibre puternice și implică un pronostic grav. După 6 luni și pînă la 3 ani, pragul convulsivant scade, crizele convulsive fiind declanșate ușor de către febră, hipocalcemie, mici traumatisme, etc. Datorită particularităților anatomo-fiziologice ale creierului infantil, crizele comițiale ale sugarului îmbracă cîteva aspecte particulare. Ele sînt mai frecvent parțiale, tonice sau clonice și numai rareori generalizate, fiind exprimate electric prin unde ascuțite lente localizate sau generalizate ; ritmurile recrutante lipsesc.

O formă gravă de comițialitate ce apare între 6 luni și 2 ani este „spasmul în flexie sau sindromul West", ce corespunde EEG unui model de traseu patognomonic denumit „hipsaritmie". Datorită unor leziuni cortico-subcorticale întinse, traseul este complet dezorganizat, anarhic, cu ritm delta monomorf și polimorf, asimetric, asincron amplu intricat difuz și nesistematizat cu paroxisme de unde ascuțite lente și complexe vîrf-unde lente atipice. În timpul crizei anomaliile lente dispar, traseul se aplatizează, domină o activitate rapidă de mică amplitudine. Descărcările epileptice ar porni din regiunea inferioară a trunchiului cerebral, spre deosebire de celelalte forme clinice descrise anterior care au ca punct de plecare regiunea mezencefalică rostrală.

Metode de activare. Întrucît majoritatea bolnavilor epileptici sau suspecți de epilepsie sînt examinați electroencefalografic în perioada intercritică, un număr important de trasee sînt lipsite de anomalii paroxistice semnificative. Pentru evidențierea lor se utilizează diferite metode menite să scoată la iveală reactivitatea convulsivantă crescută și pragul convulsivant scăzut. Metodele de activare sînt fie de rutină, ca hiperpneea și stimularea luminoasă intermitentă (SLI)), fie speciale, medicamentoase, prin introducerea de substanțe neurostimulente cu proprietăți convulsivante, sau substanțe ce induc somn superficial.

Hiperpneea, prin respirație forțată cu expirații prelungite și frecvente, 20—30/minut, produce o pierdere de CO_2 cu hipocapnie și alcaloză, hipoxie, ușoară ischemie cerebrală (creșterea consumului de glucoză la nivel celular și ieșirea K^+ din neuron). Fenomene la care este mai sensibilă FRAA, care suferă o scădere a nivelului său funcțional. Ca urmare, în mod fiziologic are loc înlocuirea ritmului alfa cu unde lente theta și delta, iar la copii este indus un hipersincronism lent din banda delta continuu occipital (la vîrstă mică), frontal (copii mari) sau generalizate. Sînt semnificative patologic : paroxismele de vîrfuri focalizate sau generalizate, paroxismele de complexe vîrf-undă, crizele de Petit Mal și mai rar de Grand Mal.

Stimularea luminoasă intermitentă (SLI) cu o frecvență de 12—16 stimuli/minut induce : paroxisme de polivîrfuri și polivîrf-undă în Petit Mal mioclonic și în epilepsiile fotosensibile (fotogene).

Activările cu substanțe medicamentoase s-au impus încă de la începuturile studiilor electroencefalografice ; în mod obișnuit sînt utilizate pentetrazolul și Megimid (Ahipnon), ultimul avînd o bandă largă

Scanned with OKEN Scanner

de siguranţă între apariţia fenomenelor electrice paroxistice şi cea a crizelor clinice, ceea ce face să fie mai bine tolerat de bolnavi. Este evidenţiată scăderea pragului convulsivant prin apariţia de paroxisme electrice la doze foarte mici de 20—60 mg injectate intravenos, urmate de frecvente paroxisme localizate sau generalizate la 100—150 mg (fig. 9.9). Poate provoca crize convulsive atît la comiţiali, cît şi la alte grupe de bolnavi cu stare de excitabilitate nervoasă crescută.

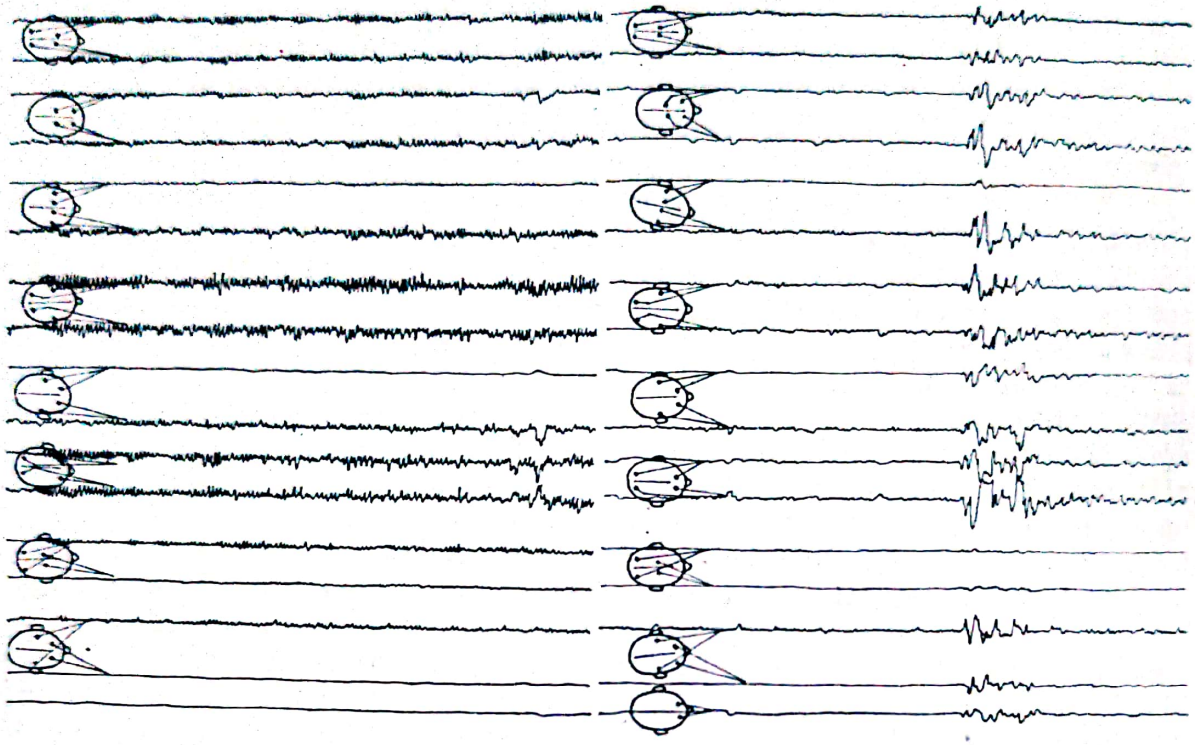


Fig. 9.9. Activare cu ahipnon 15 cc. (75 mg.) i.v.: paroxisme de complexe vîrf undă şi unde ascuţite generalizate sincrone.

În somnul provocat (cu Epontol sau Evipan sodic) sînt induse încă din fazele de somn superficial elemente paroxistice îndeosebi în epilepsiile morfeice sau psihomotorii (fig. 9.10).

E.E.G. ÎN TUMORILE CEREBRALE

Tumorile cerebrale prezintă trasee EEG patologice într-o proporţie de 90% din cazuri. Localizările precise, concordante cu datele anatomo-chirurgicale apar între 59—81%, variind în funcţie de sediu şi mărimea procesului expansiv lezional; astfel se diagnostichează mai frecvent tumorile de convexitate, cu oarecare dificultate cele de vertex, interemisferice de linie mediană şi de profunzime. Tumorile de fosă posterioară se evidenţiază EEG numai prin semne indirecte proiectate în regiunile occipitale. Importante alteraţii EEG se găsesc în tumorile cerebrale însoţite de hipertensiune intracraniană, edem cerebral şi stări confuzionale, de asemenea în tumorile maligne cu evoluţie rapidă, cum ar fi glioblastoamele, în timp ce tumorile cu progresiune lentă de cîţiva

Scanned with OKEN Scanner

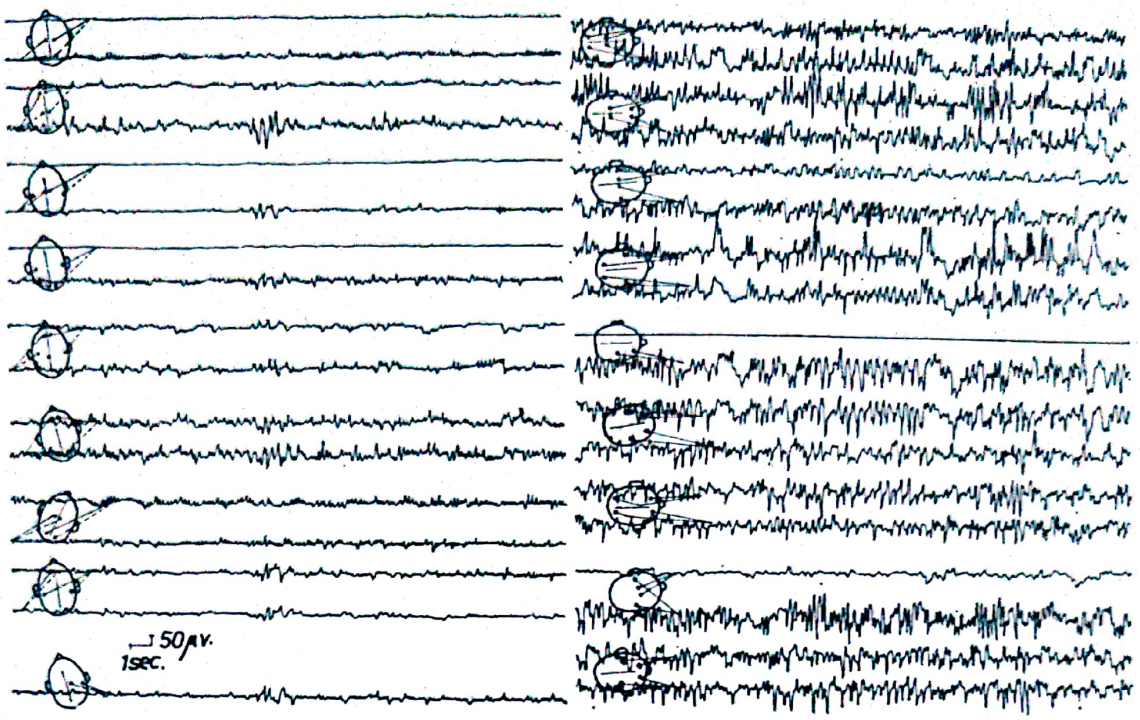


Fig. 9.10. Activare cu baitinal (somn indus) : paroxisme de unde ascuţite şi vîrfuri ample generalizate.

ani, prezintă anomalii puţin grave. Aspectul EEG al tumorilor diferă după sediul anatomic, fiind clasificate în tumori 1 supratentoriale : a) de convexitate, b) de profunzime şi 2 infratentoriale.

Tumorile supratentoriale de convexitate. Tumorile emisferice se caracterizează prin următoarele tipuri de modificări bioelectrice : 1) unde delta polimorfe, izolate, cel mai adesea înscrise în bufee sau grupate în şiruri lungi localizate frontal (fig. 9.11), temporal sau parietal ; 2) grupe de unde delta polimorfe extinse în toată emisfera, avînd o amplitudine mai mare şi o frecvenţă mai lentă în derivaţiile temporale sau temporo-frontale ; 3) focar de unde theta şi delta de amplitudine mică sub 20—30 μV, „aplatizare lentă", corespunzînd sediului anatomic al procesului expansiv ; 4) „silentium electric" focalizat în înregistrări monopolare, cu unde delta polimorfe perifocale ; 5) unde ascuţite lente şi vîrfuri ample localizate peritumoral în tumorile cu evoluţie foarte lentă (meningiom, angiom etc.) ; 6) bufee de unde delta bilaterale frontal, parietal, temporal cu predominenţa undelor cele mai lente unilateral în regiunea unde este localizată tumora.

Tumorile supratentoriale profunde — prezintă o mare variabilitate a traseelor EEG. Astfel se descriu : 1) trasee normale în tumori de şa turcească, adenoame hipofizare, meningioame paraselare, tumori hipotalamice şi tumori mici de nuclei bazali ; 2) activitatea theta mono- şi polimorfă bilaterală (fig. 9.12) în craniofaringioame, tumori de ventricul III, meningioame olfactive. De cele mai multe ori bufeele de unde theta se transmit în regiunile frontale sau fronto-temporale ; 3) activitatea lentă difuză cu tendinţa la predominarea unilaterală frontală, cînd tumora se dezvoltă din profunzime (din corpul calos sau talamus) către una din emisfere.

Scanned with OKEN Scanner

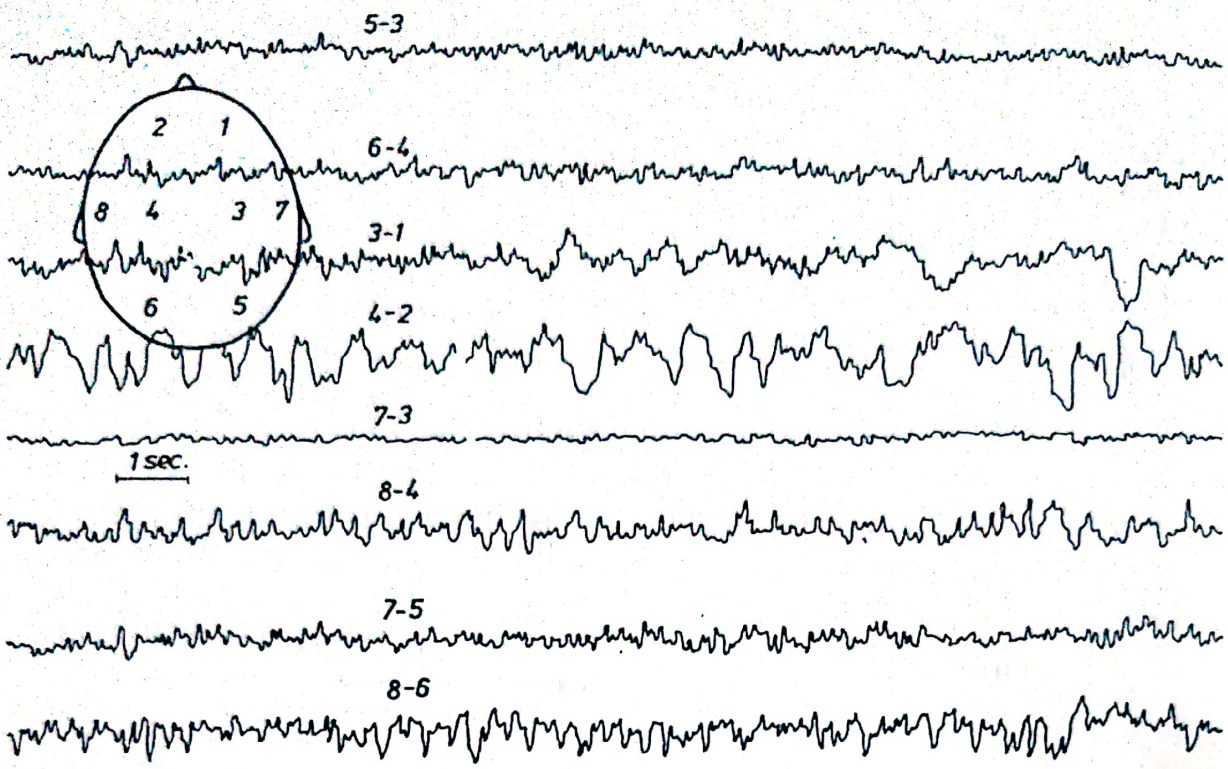


Fig. 9.11. Tumoră cerebrală (glioblastom) :
Focar delta polimorf frecvența 1—2 c/s, amplitudine 150—200 μV, în regiunea frontală stîngă (electrod 2).

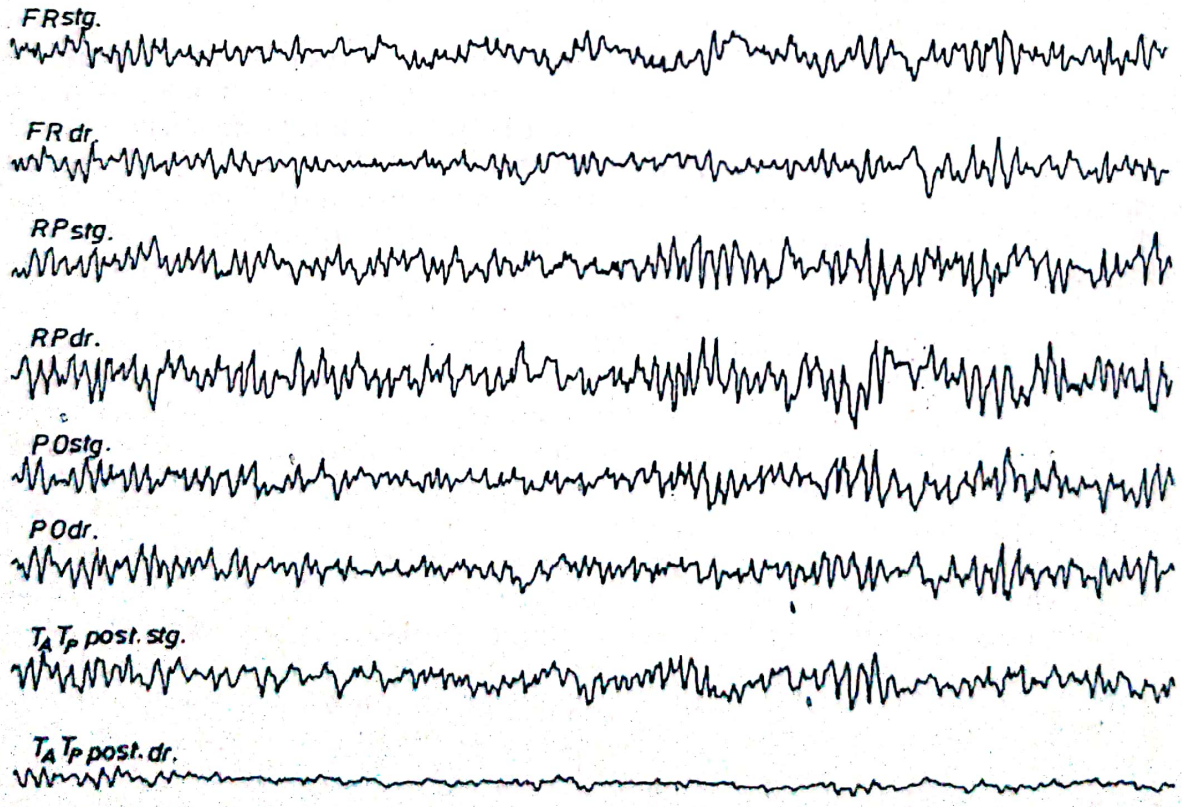


Fig. 9.12. Tumoră de ventricul III :
ritm theta sinusoidal frecv. 4—6 c/s, ampl. 100—150 μV, generalizate sincrone.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile infratentoriale (de fosă posterioară) aduc mai puține modificări și foarte inegale, de la traseele normale în tumorile de unghi ponto-cerebelos și pînă la cele alterate difuz în marile hipertensiuni intracraniene produse de meduloblastoamele de ventricul IV.

Interpunerea țesutului cerebral supratentorial duce la distorsiunea anomaliilor EEG, astfel încît întreaga semiologie bioelectrică este de împrumut provenind din suferința cortexului de vecinătate sau din modificările cerebrale difuze generalizate determinate de hipertensiunea intracraniană. Apar cîteva aspecte mai particulare, și anume : — înlocuirea ritmului alfa în regiunile occipitale unisau bilateral prin ritmuri lente din banda delta polimorfe ; — dezorganizarea difuză a traseelor prin dominarea unei activități foarte lente și ample datorită hipertensiunii intracraniene ; — anomalii EEG transmise sub formă de paroxisme lente sinusoidale sau ascuțite ample generate prin suferința trunchiului cerebral ; — șiruri lungi de unde delta sinusoidale ample în derivațiile occipitale bilaterale — ritm transmis în meduloblastomul de vermis, de ventricul IV, de cerebel (fig. 9.13).

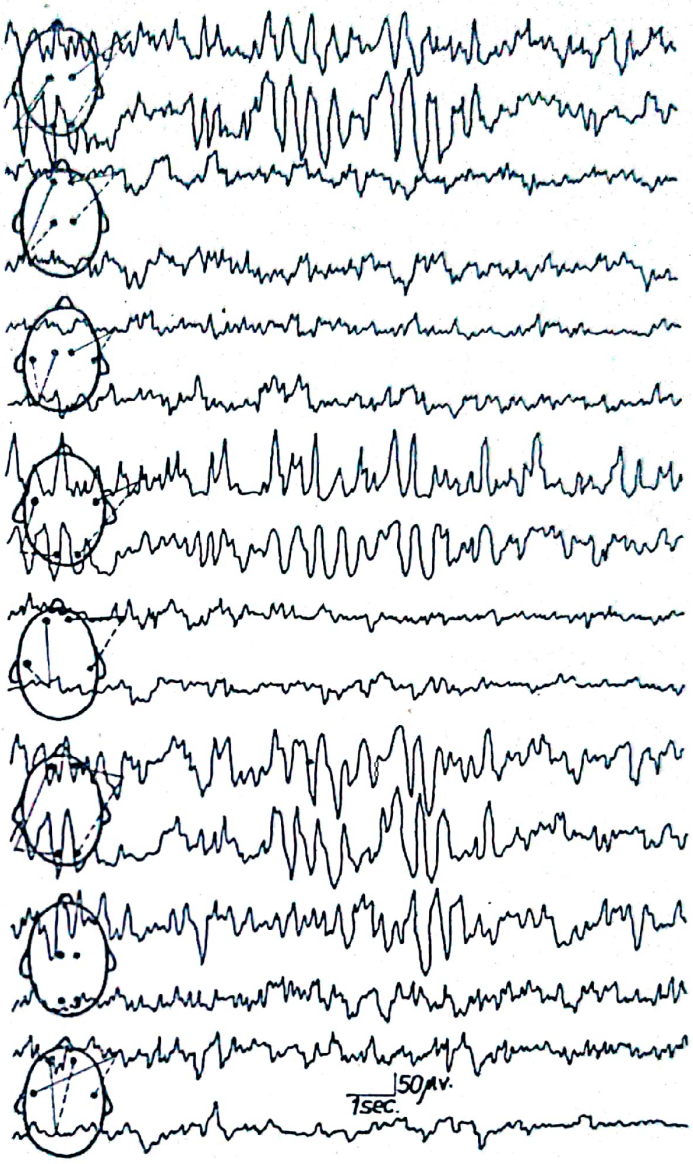


Fig. 9.13. **Tumoră de fosă posterioară (meduloblastom ventricol IV) :**
ritm delta monomorf frecv. 2–3 c/s, ampl. 150–250 μ V. în derivațiile occipitale bilaterale.

EEG IN TRAUMATISMELE CRANIO-CEREBRALE

Traumatizații cranio-cerebral, înregistrați la cîteva ore sau zile de la producerea impactului cerebral, prezintă o mare variație de aspecte electrografice. Formele ușoare cu starea de vigilitate normală se caracterizează prin trasee dominate de alfa cu reactivitate normală ; cînd

Scanned with OKEN Scanner

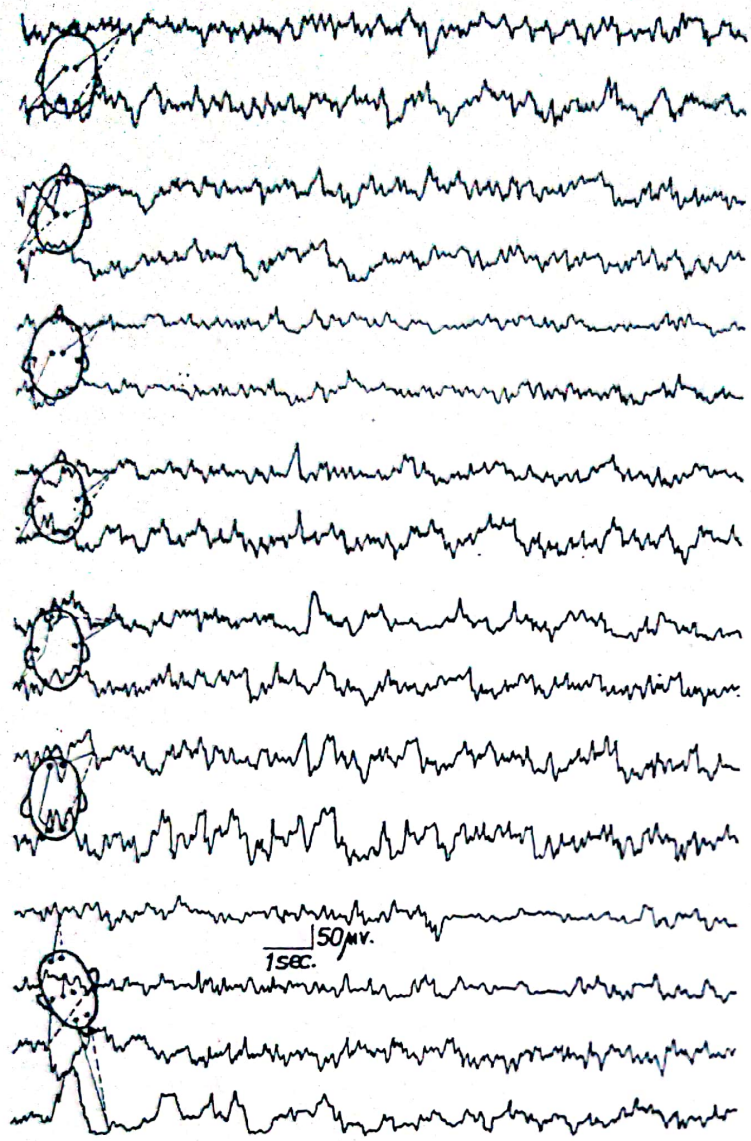


Fig. 9.14. Traumatism cranio-cerebral, comoție cerebrală
(ritmuri lente theta și delta difuze, iar ritmul alfa în procent mic).

persistă o stare de obnubilare, ritmul alfa este neregulat, discontinuu, areactiv intricat cu ritmuri lente mediovoltate din banda theta. Bolnavii care au suferit un traumatism puternic, cu comoție cerebrală, au mai frecvent trasee alterate cu ritmuri lente theta difuze și rare unde delta în derivațiile fronto-temporale și în regiunea de impact (fig. 9.14). În rare cazuri sînt plate cu frecvențe rapide beta și reactivitate patologică la hiperpnee exprimată prin unde delta generalizate sau focalizate.

În traumatismele cranio-cerebrale complicate cu hematoame și hemoragii intraparenchimatoase în emisferul suferind se pot găsi : absența ritmului alfa, aplatizare lentă focalizată, ritm delta polimorf (fig. 9.15) în regiunea hematomului, mai rar silentium electric localizat, restul traseului fiind dominat de activitate lentă theta sau delta difuză. În epilepsia precoce — crizele convulsive din timpul traumatismului și zilele următoare — fondul traseului este modificat cu unde lente theta și delta difuz și frecvente paroxisme de unde ascuțite localizate sau generalizate și numai rareori complexe vîrf-undă atipice generalizate. Pragul convulsivant determinat prin activările de rutină este scăzut ; la 1—2′ de hiperpnee apar frecvente paroxisme de vîrfuri, iar la SLI paroxisme de polivîrfuri și polivîrf-undă localizate sau difuze.

Cele mai importante anomalii EEG se găsesc în coma ce însoțește deseori traumatismele cranio-cerebrale (fig. 9.15, a). Traseele sînt dezorganizate, cu unde lente theta și delta generalizate și cu predominența ritmului delta în regiunea traumatismului ; reactivitatea la diverși stimuli este absentă. Prin leziuni anatomofuncționale a FRAA de la nivelul trunchiului cerebral nu mai sînt trimise impulsuri tonigene, de activare la nivelul cortexului. Există în general o concordanță între

Scanned with OKEN Scanner

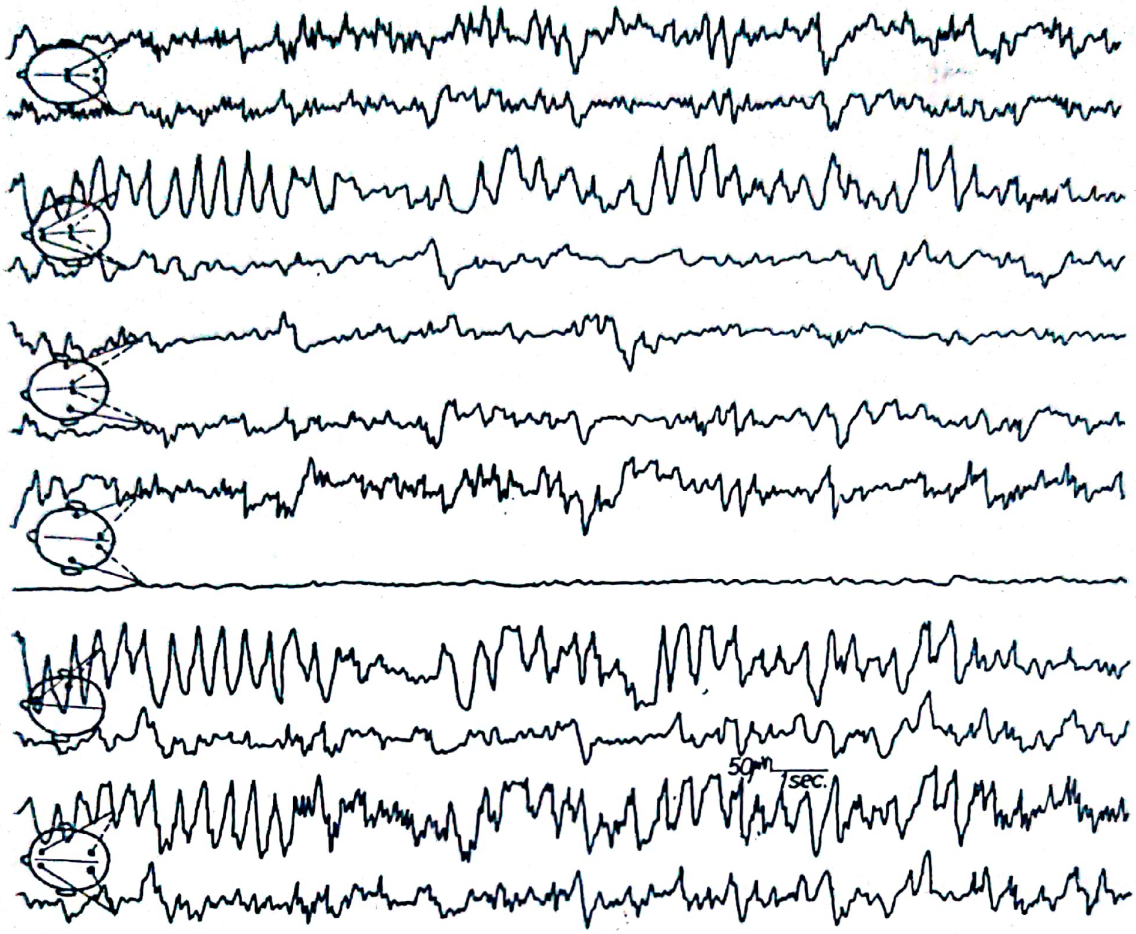


Fig. 9.15. Traumatism cranio-cerebral cu hematom frontal drept :
ritm delta polimorf frecv.. 0,5—1 c/s, ampl. 100—120 μV. generalizat.
(F.P., F.—T., F.—O. dr.).

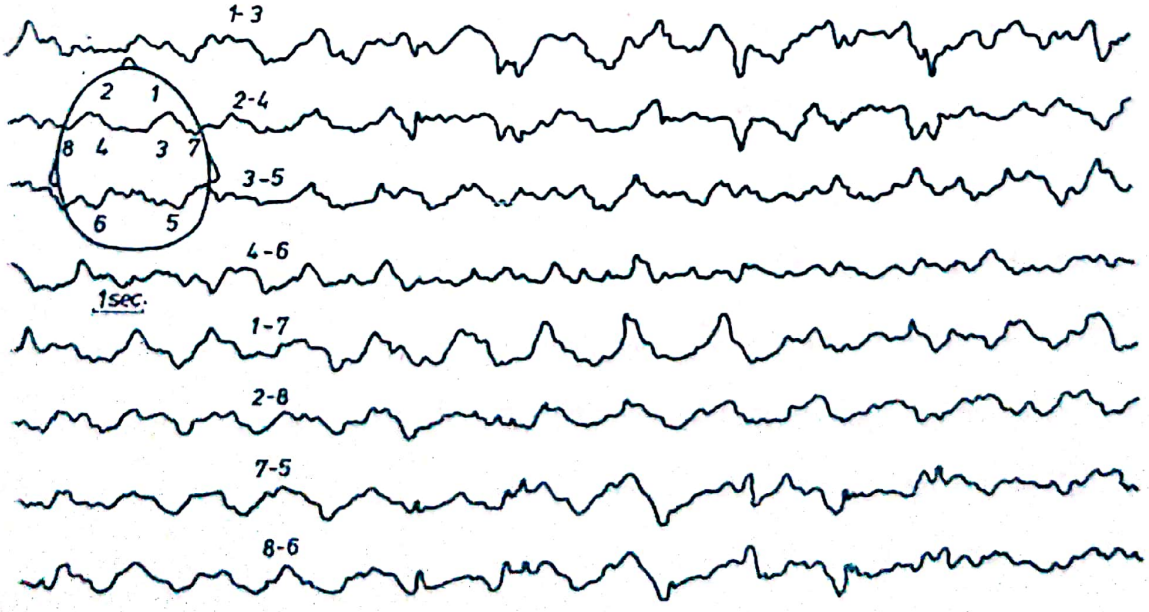


Fig. 9.15, a. Traumatism cranio-cerebral grav cu comă profundă :
ritm delta polimorf frecv, 0,5—1 c/s ampl. 100—120 μV. generalizat.

Scanned with OKEN Scanner

intensitatea comei și gravitatea alterațiilor EEG, în unele cazuri de comă profundă traseul poate fi dominat de frecvențe rapide sau ritmuri mai puțin lente, dar complet areactive.

Complicațiile tardive ale traumatismelor cranio-cerebrale, deși prezintă numeroase și importante manifestări clinice, reflectarea lor EEG este foarte săracă. Mai semnificative sînt anomaliile în epilepsia posttraumatică, cu : trasee exprimate prin unde lente sechelare difuze sau localizate ; paroxismele de unde lente ascuțite sînt mai rare și pot apărea în toate cazurile în care se folosesc activări medicamentoase cu analeptice.

EEG ÎN PROCESE INFECȚIOASE MENINGO-CEREBRALE

Modificările inflamatorii ale creierului se însoțesc de obicei de alterații electroencefalografice de tipul disritmiilor lente theta și delta difuze.

În encefalite anomaliile electrice sînt nespecifice, cu excepția celor din panencefalita subacută (PESS). Ele îmbracă aspectul de suferință cerebrală difuză cu dezorganizarea ritmurilor de bază fiziologice și înlocuirea lor cu unde mai lente și mai ample, nereactive la stimulări senzoriale (fig. 9.16). Amploarea alterațiilor bioelectrice este în funcție de gravitatea bolii, vîrsta copilului, prezența perturbărilor de conștiință, confuzie, comă și altele. Pe lîngă disritmiile lente difuze s-au mai descris și alte aspecte mai puțin semnificative, cum ar fi : predominența undelor lente în regiunile temporale sau temporo-frontale ; prezența unor anomalii focalizate ; rare paroxisme de vîrfuri și complexe vîrf-undă difuze ; bufee de unde lente sinusoidale ample sincrone quasi repetitive în leziuni cortico-diencefalo-mezencefalice.

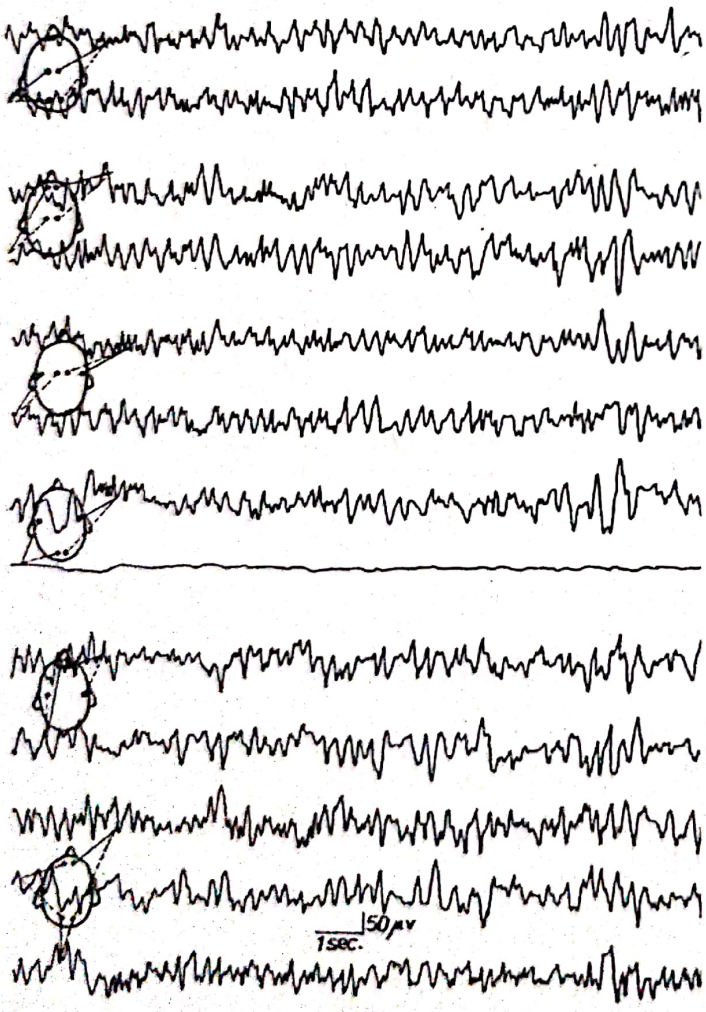


Fig. 9.16. Encefalită acută : ritm delta și theta frecv. 3–5 c/s ampl. 100–150 μV., generalizat.

În cazul unei evoluții favorabile a procesului inflamator, se observă ameliorarea rapidă a traseelor. În puține cazuri, chiar sub tratamente corecte pot persista

Scanned with OKEN Scanner

paroxisme de vîrfuri şi complexe vîrf-undă ce pot reprezenta viitoare sechele epileptogene.

În panencefalita subacută sclerozantă (PESS) — termen prin care se unifică vechile noţiuni de leucoencefalită sclerozantă van Bogaert şi altele — se întîlnesc complexe repetitive, generalizate (4—12 pe minut). Traseul de fond este dezorganizat cu ritm delta sau aplatizat cu oscilaţii lente difuze. În meningitele purulente se întîlnesc modificări electroencefalografice difuze cu ritm theta şi delta amplu generalizat intercalat cu unde ascuţite ample sincrone cu o periodicitate inconstantă. Modificările bioelectrice sînt foarte importante în formele clinice grave : în coma profundă traseele sînt areactive la stimulări senzoriale, însă în cea vigilă ritmurile lente pot diminua în amplitudine şi chiar să apară o reacţie de trezire sub influenţa unor stimulări. Cazurile complicate cu abcese cerebrale colectate dau focare de unde delta foarte lente şi ample, iar empiemul subdural antrenează o aplatizare şi depresia undelor delta focalizate. În meningita limfocitară anomaliile sînt de mică importanţă, tranzitorii, ritm theta şi rareori paroxisme de vîrfuri sau complexe de vîrf-undă, ce dispar în cîteva zile. În meningita tbc modificările sînt precoce ritmul alfa este înlocuit cu ritmuri mai lente ample difuze, uneori cu predominenţă posterioară. Terapia intensă şi adecvată cu tuberculostatice duce la ştergerea anomaliilor destul de repede.

Abcesele cerebrale emisferice dau cele mai impresionante alteraţii EEG caracterizate prin unde delta foarte lente (0,5—1 c/s), foarte ample, focalizate, fie în regiunea temporală (în cele de vecinătate otogene), în regiunea frontală (în cele produse de sinuzite şi stafilocociile feţei), fie în regiunile occipitale posterioare (în abcesele de fosă posterioară, metastatice). Bufee de unde lente ample generalizate pot apărea uneori periodic. După vindecarea postoperatorie apar precoce sau tardiv un mare număr de paroxisme comiţiale focalizate.

Ca urmare a infecţiilor cerebrale pot să rămînă numeroase sechele electroencefalografice din care unele au corespondenţă clinică clară, aşa cum ar fi de exemplu complexe de vîrf-undă şi paroxisme de vîrfuri în epilepsia postencefalitică. Tulburările EEG mai puţin evidente sînt reprezentate de unde lente theta şi delta difuze, bufee de unde lente delta ample, înregistrate spontan, după stimulări sau în somn, ce se întîlnesc în stările clinice sechelare : tulburări de comportament, sindroamele psihopatoide, întîrzierile psihomotorii, oligofrenii. Controlul periodic EEG este util în conducerea tratamentului, atît în faza acută cît şi în cea sechelară.

EEG IN PROCESELE VASCULARE

Comparativ cu alte afecţiuni cerebrale, cum ar fi tumorile sau encefalitele, traseele bolnavilor vasculari sînt în general mai puţin alterate, un număr însemnat dintre ele rămînînd normale sau cu modificări funcţionale. Traseele normale se întîlnesc în arterioscleroza cerebrală incipientă, hipertensiunea arterială, migrene, tromboze şi ramolismente de profunzime, insuficienţa circulatorie vertebro-bazilară.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările bioelectrice funcţionale constau din migrarea ritmului alfa în regiunile frontale, ritm „en arceaux“ rolandic, unde ascuţite izolate sau grupate din banda alfa sau theta unilateral sau bilateral şi incidenţa crescută de frecvenţe rapide beta. Ele au fost descrise în migrene, cefalee, hipertensiune arterială neurogenă, tulburările afective din cadrul ASC incipientă.

Anomalii difuze (fig. 9.17) se pot constitui rapid în hemoragii meningeale, ramolismente şi ischemii acute profunde, ramolismente ale vase-

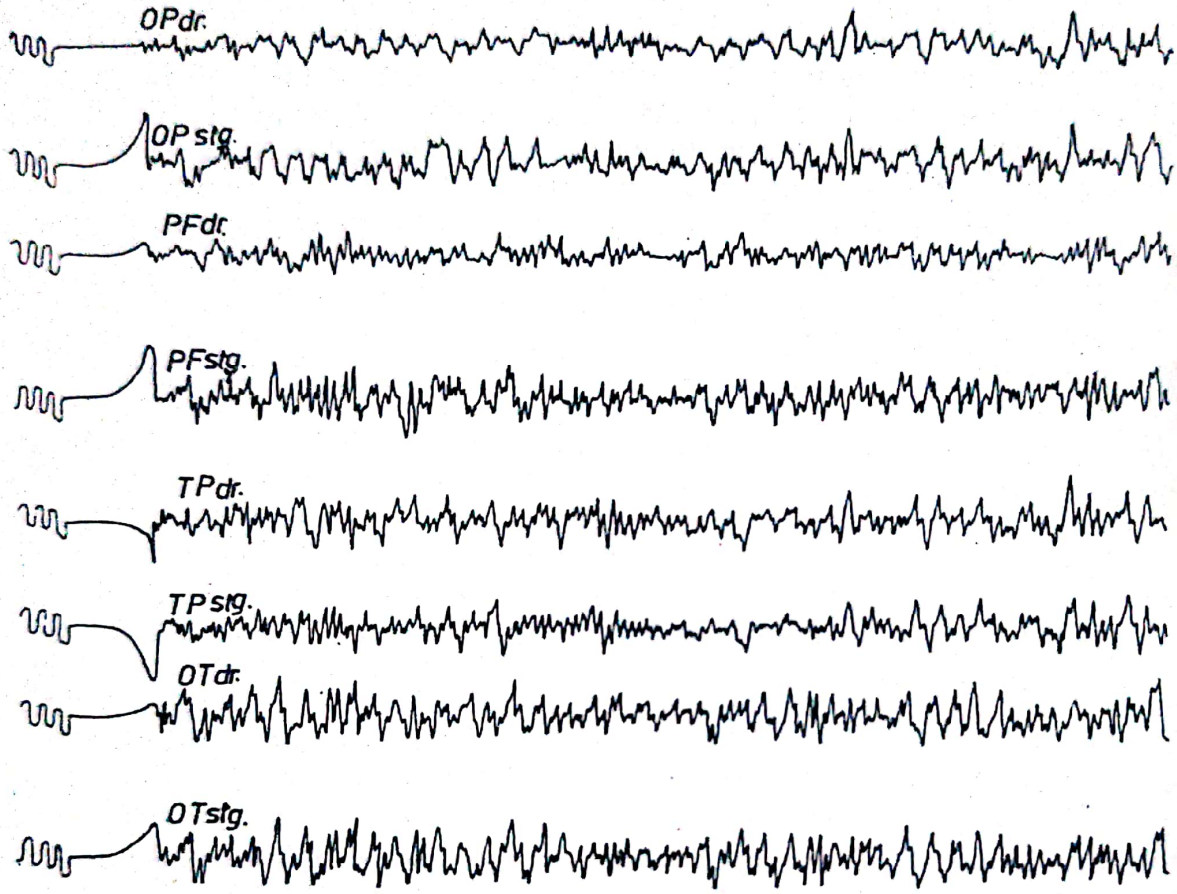


Fig. 9.17. Hemoragie meningeală :
ritm theta şi delta difuz, predominent posterior bilateral. Ritmul alfa prezent în derivaţiile parietale bilaterale.

lor trunchiului cerebral, fiind reprezentate de ritmuri lente mediovoltate din banda theta şi delta şi păstrarea ritmului alfa slab exprimat în derivaţiile posterioare. Suprapunerea tulburărilor de conştiinţă cu gravitate crescîndă de la obnubilare pînă la comă, măreşte gravitatea anomaliilor electrice. Anomaliile bioelectrice localizate de tip delta polimorf sînt mai comune în tromboza carotidei interne, în ischemii superficiale, hematomul intraparenchimatos, rupturile şi hemoragiile din anevrisme şi angioame. Focarele electrice vasculare evoluează spre ameliorare în 5—20 de zile. În raport cu evoluţia bioelectrică a focarului delta, se pot face în general unele precizări etiologice. Astfel delta polimorf focalizat cu tendinţa la staţionare semnifică existenţa unui hematom subdural sau extradural ; dacă se agravează progresiv se suspectează o tumoră cerebrală, iar dacă dispare în 10—20 de zile are ca substrat o ischemie sau ramolisment al vaselor superficiale. Silentium

Scanned with OKEN Scanner

PLANȘE

Scanned with OKEN Scanner

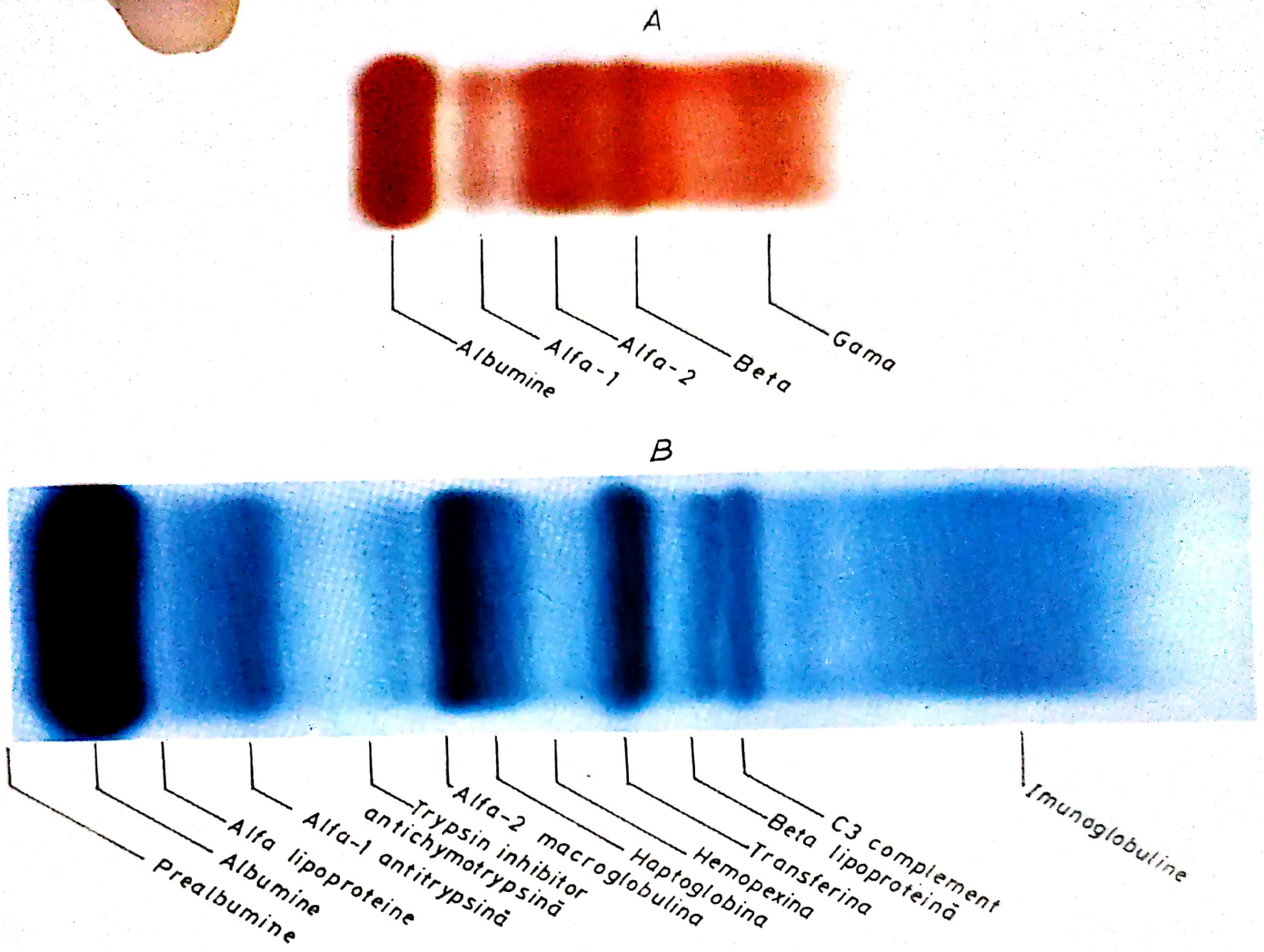
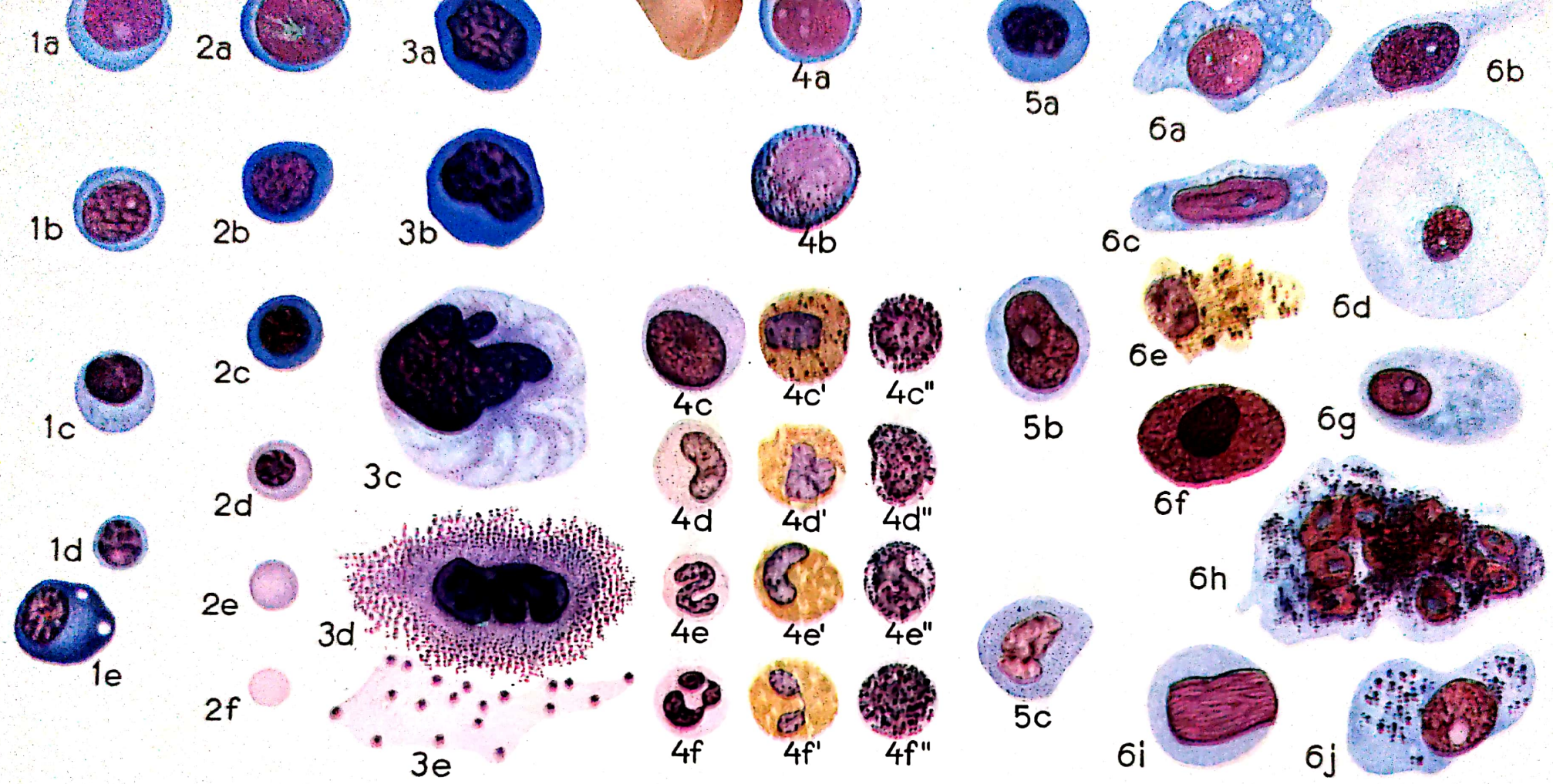


Fig. 1.9. Imagini comparative ale rezoluţiilor obţinute prin separarea electroforetică pe hîrtie (A) şi pe gel de poliacrilidă (B) pentru serul uman normal.

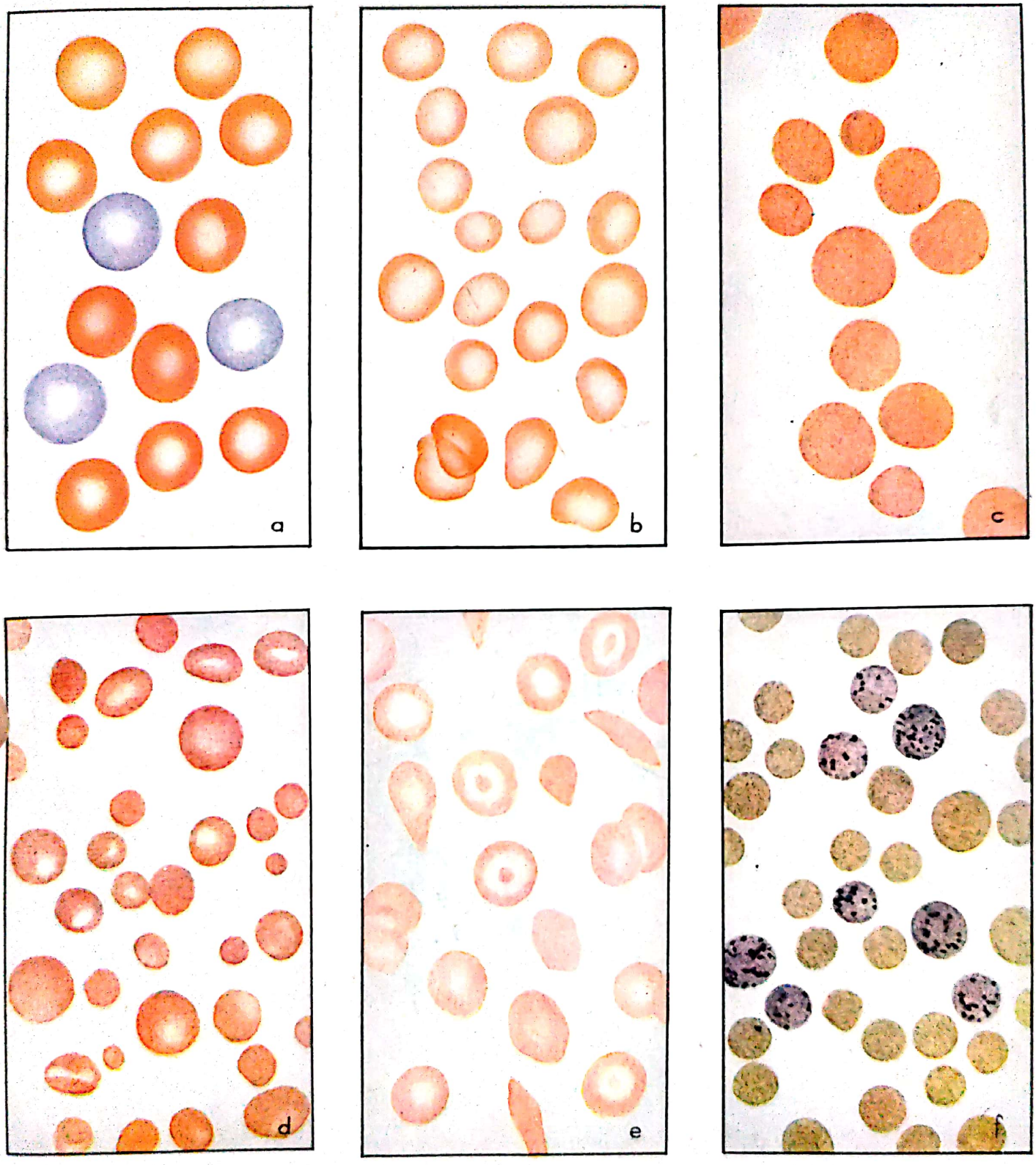
Scanned with OKEN Scanner



Planşa I : Celule sanguine şi alte celule din organele hematopoetice
(după „Hematologie clinică" sub redacţia St. Berceanu, Ed. Med. Bucureşti, 1977) :

1 a — limfoblast ; 1 b — prolimfocit ; 1 c — limfocit mare ; 1 d — limfocit mic ; 1 e — plasmocit.
2 a — proeritroblast ; 2 b — eritroblast bazofil ; 2 c — eritroblast policromatofil ; 2 d — eritroblast oxifil ; 2 e — reticulocit ; 2 f — eritrocit.
3 a — megacarioblast ; 3 b — promegacariocit ; 3 c — megacariocit granular ; 3 d — megacariocit trombocitogen ; 3 e — trombocite.
4 a — mieloblast ; 4 b — promielocit ; 4 c — mielocit neutrofil : 4 c' — mielocit eozinofil ; 4 c" — mielocit bazofil ; 4 d — metamielocit neutrofil ; 4 d' — metamielocit eozinofil : 4 d" — metamielocit bazofil ; 4 e — nesegmentat bazofil ; 4 f — segmentat neutrofil ; 4 f' — segment eozinofil ; 4 f" — segmentat bazofil.
5 a — monoblast ; 5 b — promonocit ; 5 c — monocit.
6 a — celulă reticulară stromală ; 6 b — fibroblast ; 6 c — celulă endotelială ; 6 d — adipocit ; 6 e — eozinocit; 6 f — mastocit; 6 g — osteoblast; 6 h — osteoclast ; 6 i — histiocit ; 6 j — macrofag.

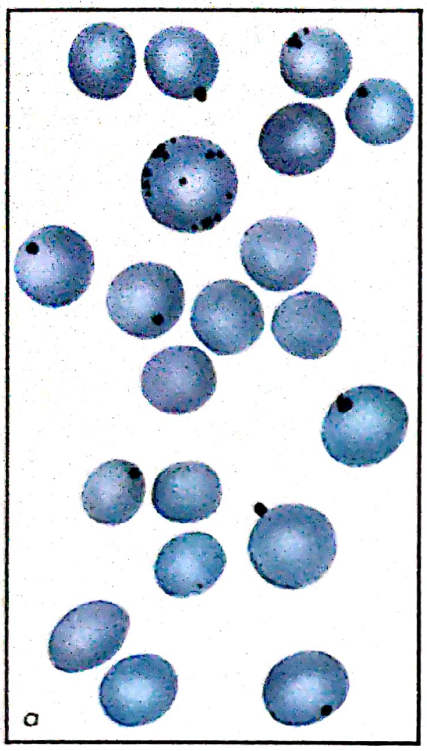
Scanned with OKEN Scanner

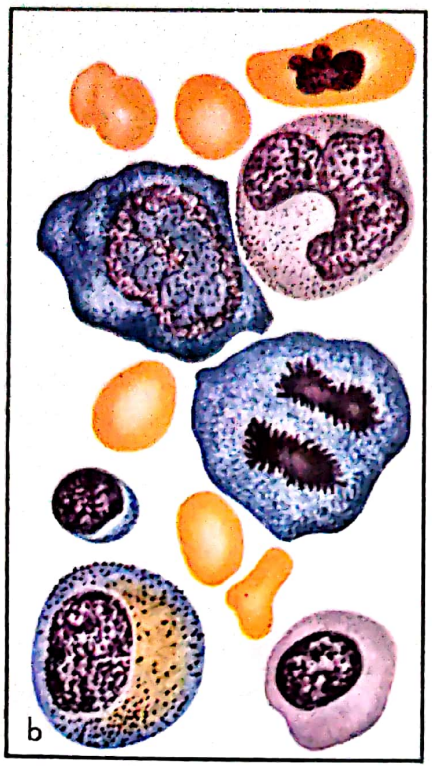


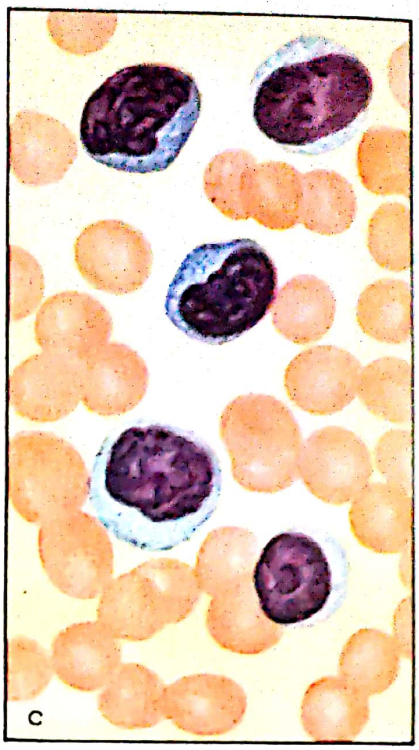
Planșa II :

a — eritrocite normale (eritrocite oxifile și cîteva eritrocite policromatofile) ;
b — microcitoză cu hipocromie ;
c — macrocitoză cu ușoară ovalocitoză ;
d — microsferocite ;
e — poikilocitoză cu eritrocite „în țintă" ;
f — reticulocite.

Scanned with OKEN Scanner



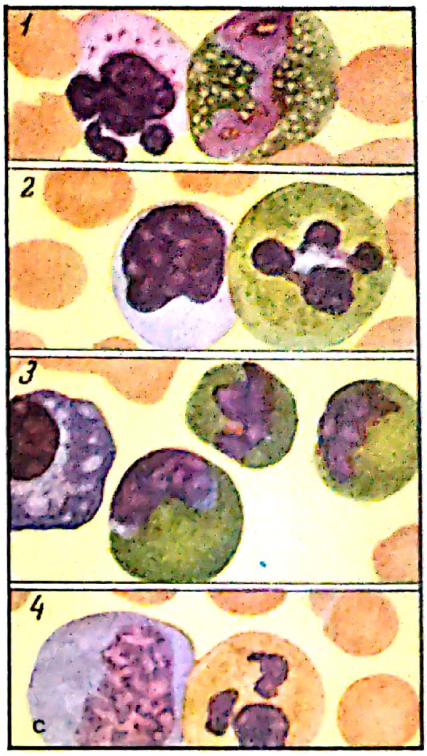


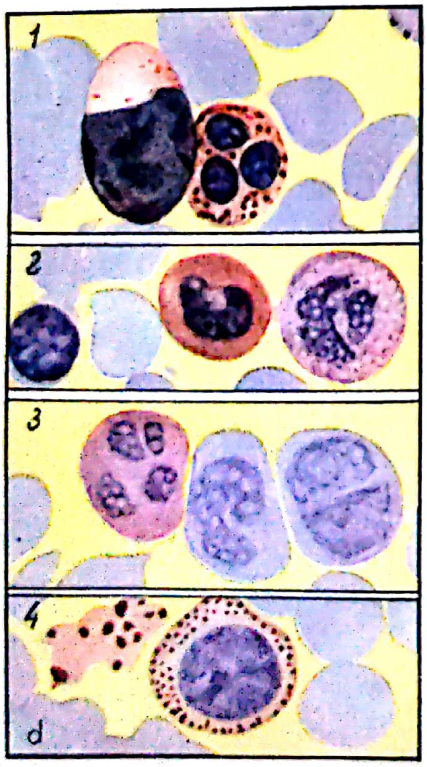


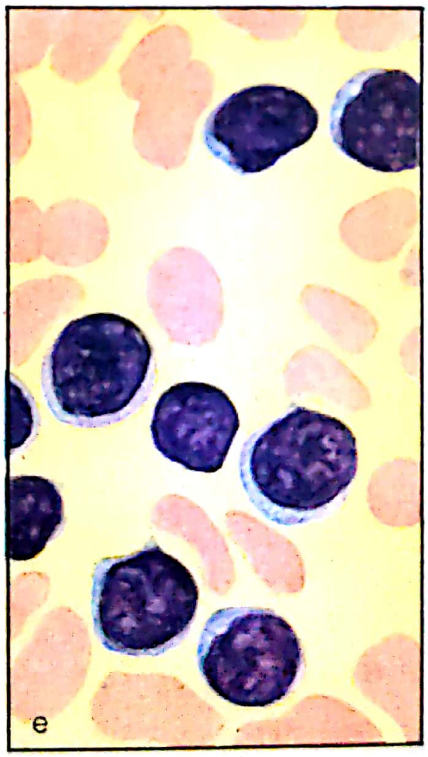
Planșa III :

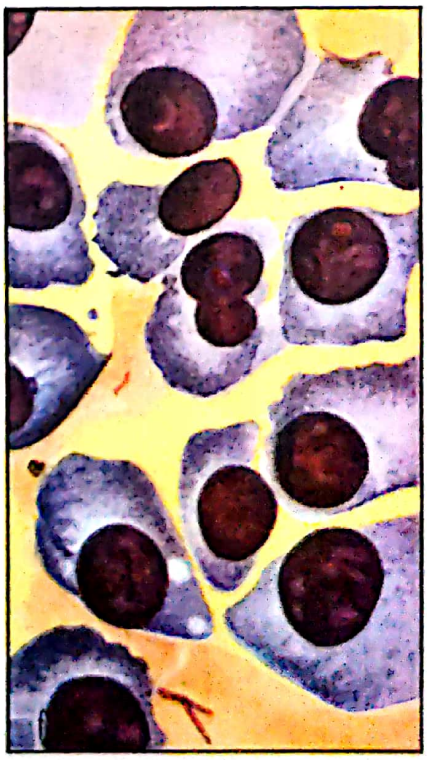
a — corpi Heinz ;
b — măduvă megaloblastică (maladie Biermer) :
c) mononucleoză infecțioasă ;
d) leucemie acută limfoblastică ;
e — leucemie acută mieloblastică ;
f — leucemie acută formă mielo-monoictară.

Scanned with OKEN Scanner









Planșa IV :

a — leucemie granulocitară cronică ;
b — coloraţie pentru fosfataza alcalină leucocitară (FAL) : jos — granulocite cu reacţie negativă (—) ; în rîndurile 2 şi 1 — reacţie pozitivă cu +, respectiv ++ ;
c — coloraţia pentru peroxidaze ; 1 — segment neutrofil (—) şi un eozinofil (++) ; 2 — limfocit (—) şi segmentat (++) ; 3 — plasmocit (—) şi neutrofile (+ şi ++) ;4 — monocit (—) şi neutrofil (++) ;
d — coloraţia pentru glicogen (PAS) : 1 — megacariocit (normal) şi granulocit bazofil ; 2 — limfocit (—), neutrofil (++) şi eozinofil (±) ; 3 — neutrofil (++) şi monocite (±) ; 4 — trombocite (++) cu granule mari şi limfocit (granule în coroană).
e — leucemie limfatică cronică (singe periferic) ;
f — mielom multiplu (măduvă osoasă).

Scanned with OKEN Scanner

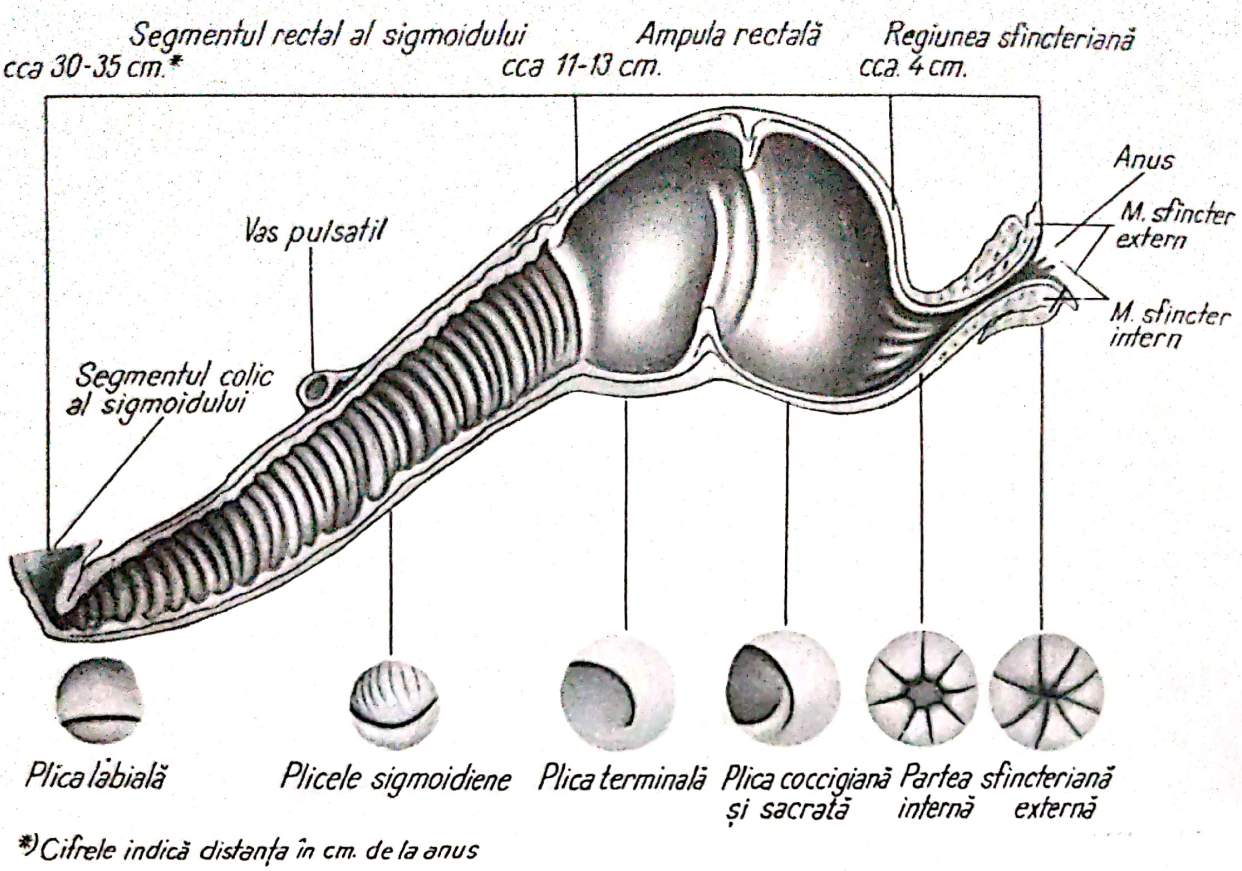


Fig. 6.5. Schema colonului rectosigmoidian (după Strauss)

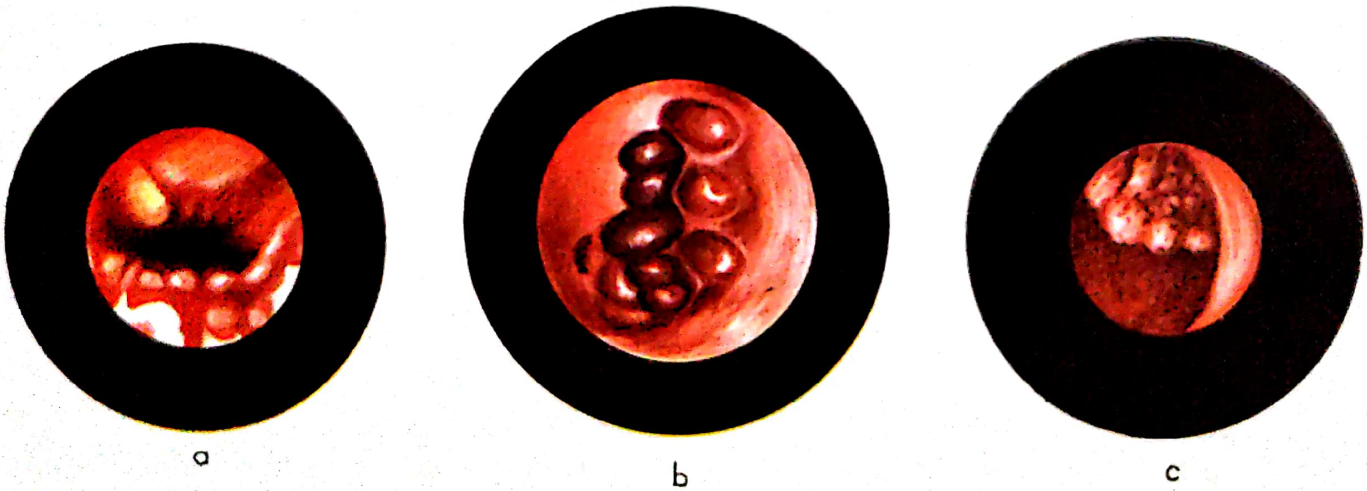


Fig. 6.6. Imagini rectoscopice :
a) congestia mucoasei ; hemoroizi în cadranul inferior ; ulcerație la ora 11.
b) hemoroizi turgescenți ; tromboză hemoroidală.
c) tumoră vegetantă (cancer la joncțiunea recto-sigmoidiană).

Scanned with OKEN Scanner

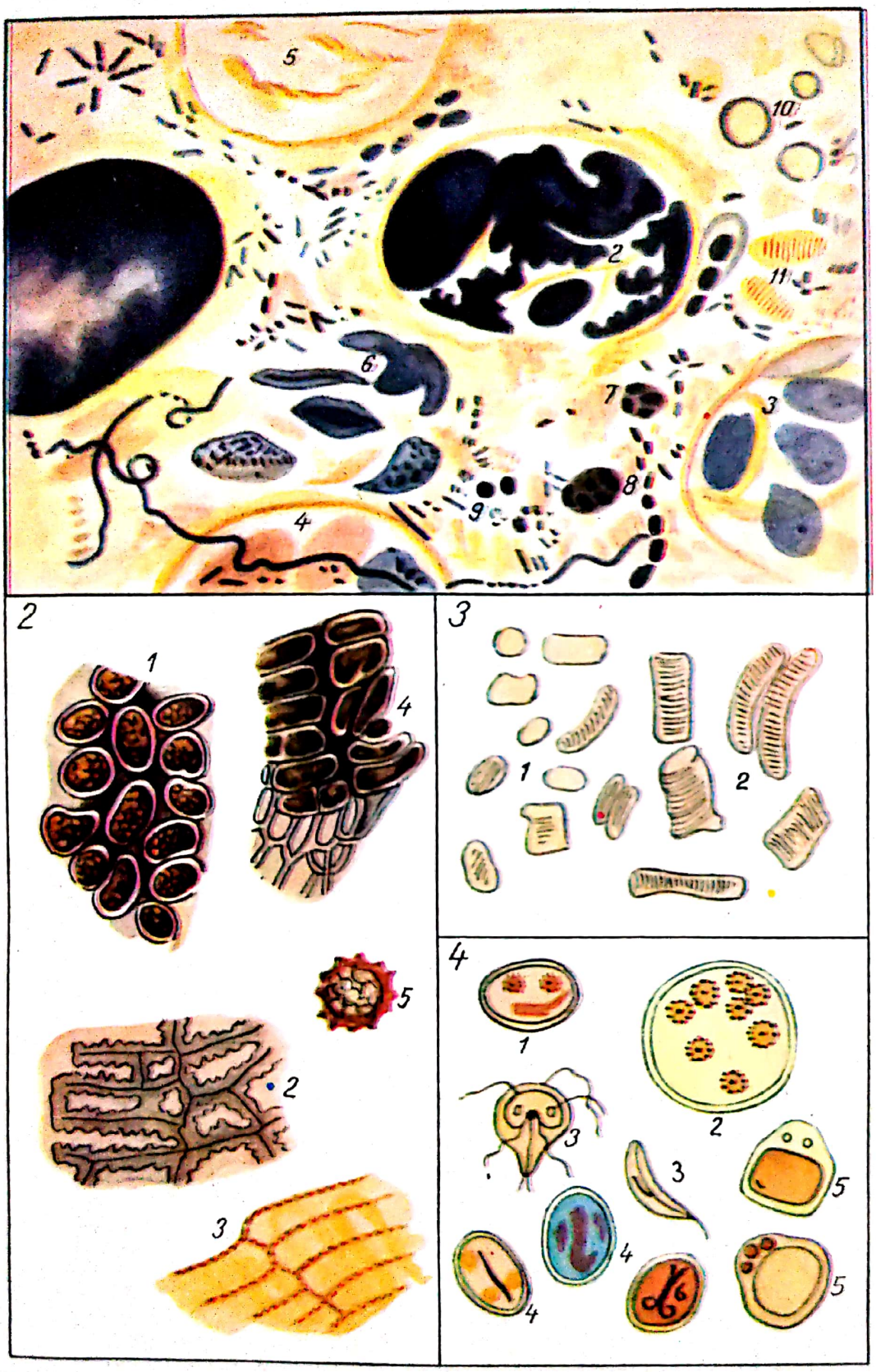
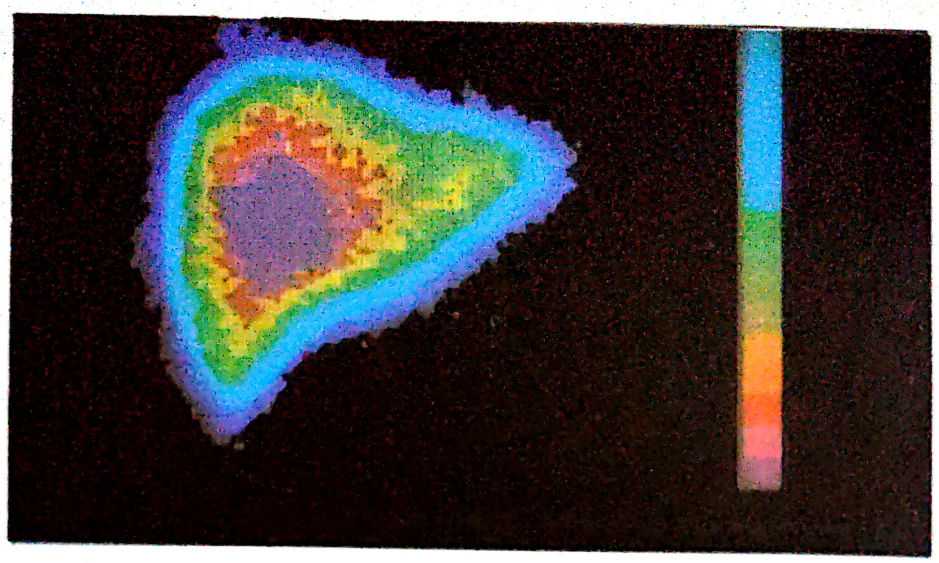
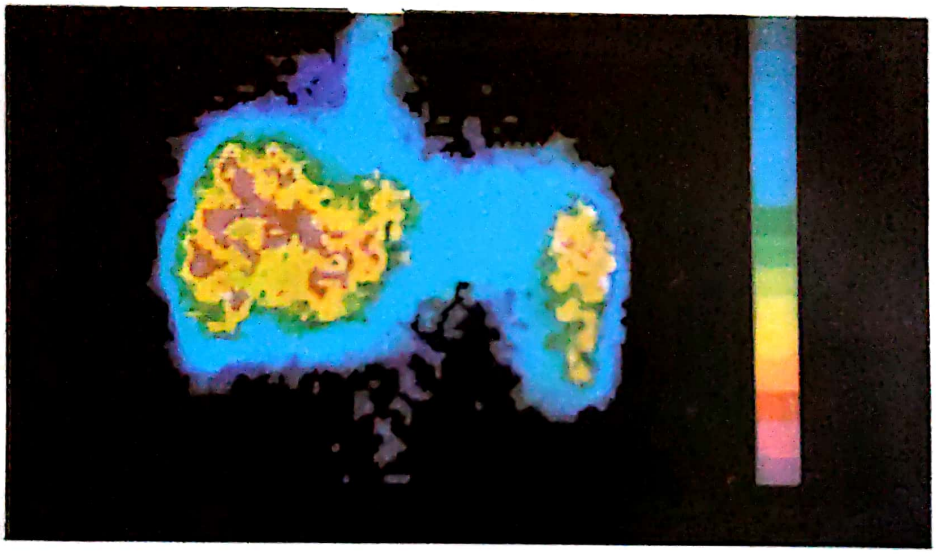


Fig. 6.7. Examenul microscopic al materiilor fecale :
1 Celule pline cu amidon (1, 2, 3, 4) ; celulă vegetală goală (5) ; amidon extracelular (6, 7, 8) ; clostridii iodofile (9) ; grăsimi colorate cu iod (10) ; fibre musculare (11).
2 Resturi vegetale (1, 2, 3, 4) ; parazit al griului (5).
3 Fibre musculare : bine atacate (1) ; intacte (2).
4 Paraziți : Entamoebe (1, 2), Lamblie (3, 4), Blastocit (5). (după Goiffon).

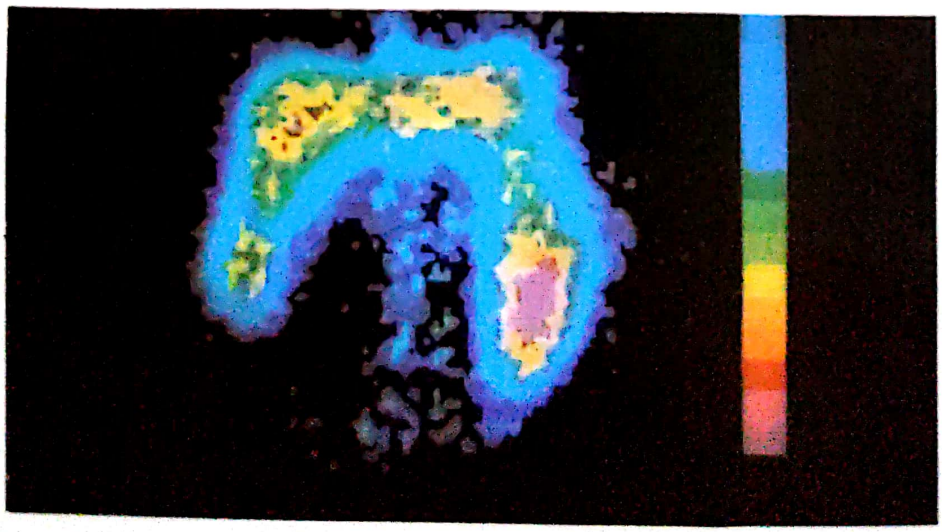
Scanned with OKEN Scanner



a



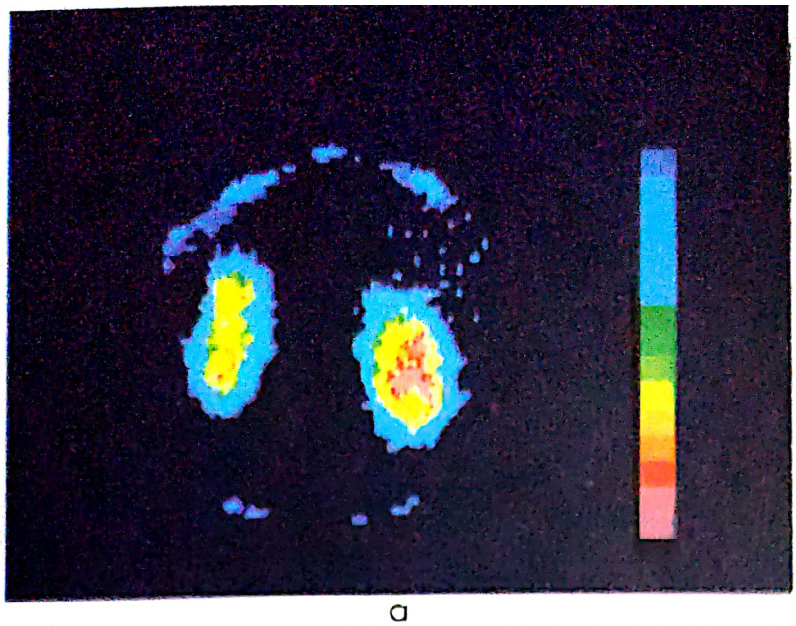
b



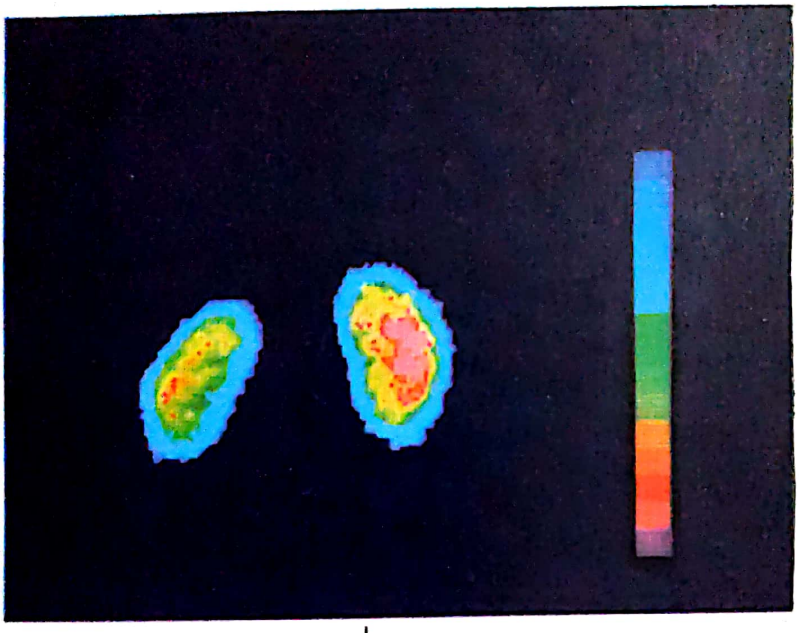
c

Fig. 6.14. Hepatoscintigrame :
a) ficat normal ; b) cirozã hepaticã ; c) neoplasm hepatic.

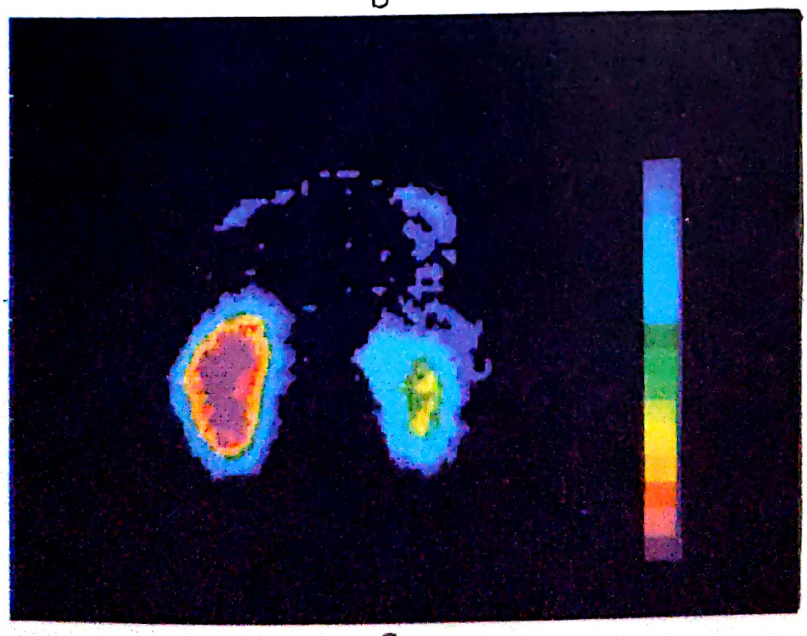
Scanned with OKEN Scanner



a



b



c

Fig. 7.17. Scintigrafie renală :
a) aspect de pielonefrită cronică ; b) TBC renal ; c) rinichi sting normal, tumoră renală dreaptă (colecția laboratorului izotopi Spital Panduri — Dr. Pop T.)

Scanned with OKEN Scanner

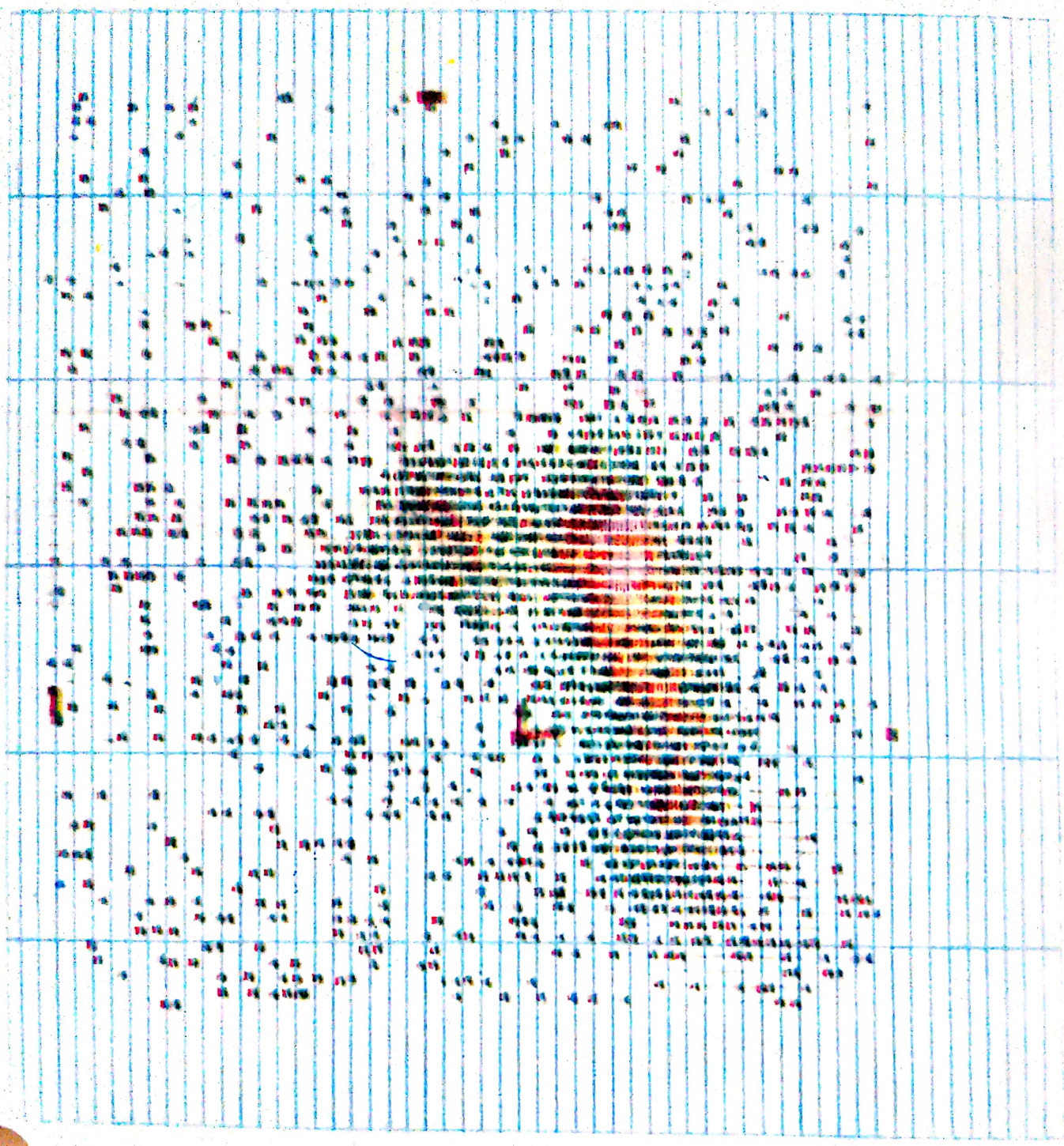


Fig. 8.18. Scintigrafia tiroidiană : nodul „rece“ în lobul stîng (histologic adenocarcinom).

Scanned with OKEN Scanner

electric și aplatizarea lentă focalizată se întîlnesc mai rar și numai în hematoame, hemoragii intraparenchimatoase, precum și primele ore de la instalarea ictusului cerebral. Elementele iritative localizate, vîrfuri, unde ascuțite se descriu în afecțiunile vasculare congenitale : angioame și anevrisme.

EEG IN AFECȚIUNI PSIHICE

Cel puțin 2/3 din traseele EEG din bolile psihice sînt normale, iar cealaltă treime prezintă modificări funcționale (fig. 9.18 și 9.19). Numai un număr restrîns de cazuri, cu trasee alterate, sînt determinate de

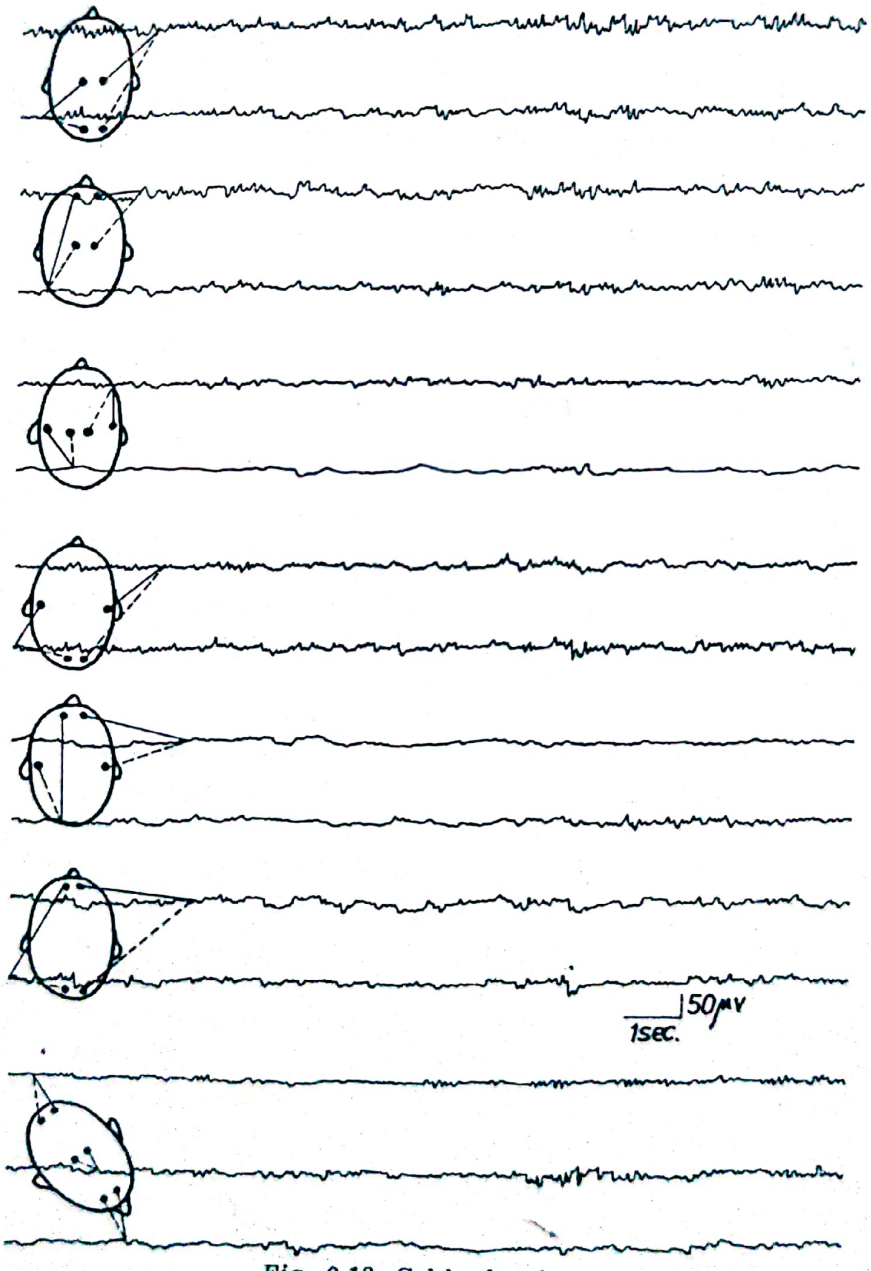


Fig. 9.18. Schizofrenie :
traseu plat cu ritm alfa în procent mic slab exprimat, frecvențe rapide beta difuze dominante.

Scanned with OKEN Scanner

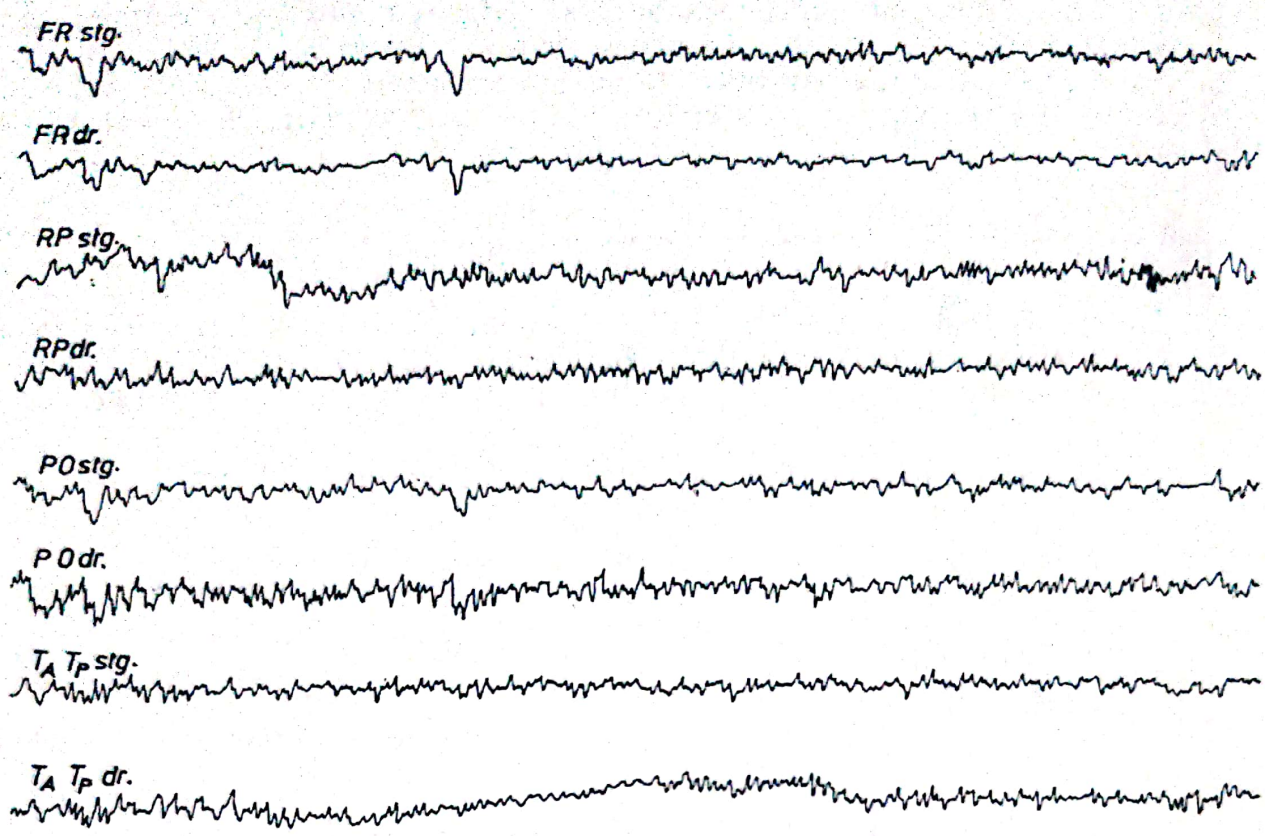


Fig. 9.19. **Psihopatie :**
traseu hipovoltat cu ritm theta difuz frecv. 6—7 c/s, ampl. 20—30 μ V. intricat cu ritm alfa slab exprimat.

leziuni grave ale sistemului nervos din sfera neurologică cu simptomatologie psihică zgomotoasă. Totuşi EEG şi-a găsit o largă aplicabilitate în psihiatrie : în eliminarea organicităţii, în corelaţiile dintre tabloul psihic şi substratul cerebral, în conducerea tratamentului şi în stabilirea responsabilităţii bolnavilor psihici cu implicaţii medico-judiciare. Atît marea patologie psihiatrică reprezentată de psihozele endogene cît şi cea marginală cuprinzînd nevroze, psihopatii, depresii reactive etc. au trasee electroencefalografice cu morfologie asemănătoare normale sau variaţii ale ritmurilor fiziologice.

În rare cazuri (5%), EEG poate aduce elemente diagnostice surprinzătoare : astfel la bolnavi cu stări depresive, confuzive, manifestări pseudo-demenţiale, fenomene isterice, tulburări de personalitate cu comportament agresiv, poate fi evidenţiat un focar de delta polimorf, deşi simptomatologia neurologică este absentă. Aceasta este situaţia tumorilor cerebrale situate în aşa-zisele zone „mute" neurologic. În anumite stări psihotice nespecifice cu depresii paroxistice, stări impulsive, isteroconfuzii, beţii acute complicate, examenul electroencefalografic poate descoperi focare epileptice temporale. În fazele acute ale traumatismelor cranio-cerebrale sub simptomatologia unui sindrom postcomoţial, stărilor confuzionale onirice, sindromului Korsakov, EEG poate să descopere prezenţa unor hematoame subdurale sau intraparenchimatoase fără manifestări neurologice. EEG poate realiza într-o anumită măsură dia-

Scanned with OKEN Scanner

gnosticul diferențial între diverse forme clinice de demență. Demența Alzheimer are un traseu dezorganizat cu delta difuz, alfa absent și cu areactivitate totală ; demența Iacob-Kreuzfeldt prezintă vîrfuri bifazice sau polifazice generalizate repetitive.

SCINTIGRAFIA CEREBRALĂ

Investigarea sistemului nervos cu radioizotopi este folosită pentru diagnosticarea și localizarea proceselor expansive intracraniene, studiul debitului circulator cerebral și cercetarea unor perturbări ale hemodinamicii lichidului cefalo-rahidian. Metoda constă în detectarea la nivelul suprafeței externe a cutiei craniene a radiațiilor gamma emise de către trasori radioactivi administrați intravenos sau per oral și care se acumulează în exces în raport cu restul creierului la nivelul proceselor lezionale cerebrale care devin surse de radiații. Radioizotopii pătrund în circulația generală și la nivelul extremității cefalice se răspîndesc în țesuturile moi ale craniului și în vasele cerebrale. Cînd țesutul cerebral este normal și bariera hematoencefalică integră, anatomic și funcțional, radioizotopii străbat cu oarecare încetineală creierul fără a fi reținuți sau fixați. Procesele lezionale care modifică permeabilitatea barierei hematoencefalice permit radionuclizilor să se concentreze de 10—20 de ori la nivelul leziunii, realizînd astfel un focar de „radioactivitate", o „zonă caldă" în contrast cu țesuturile învecinate de țesut sănătos, slab radioactive. În scintigrafie sînt folosiți numai radioizotopii ce străbat circulația cerebrală cu o viteză convenabilă, nu se stochează prea mult în organe sensibile, emit radiații gamma cît mai pure și nu sînt toxici pentru organism : Technețiul^{99m} Tc, serumalbumina marcată cu ^{131}I (RISA), Mercurul ^{203}Hg. Timpul cel mai util pentru o înregistrare bună este de 1—5 ore de la administrarea intravenoasă sau per oral pentru Technețiu ^{99m}Tc și de 4 ore pentru Neohydrin marcat cu ^{203}Hg. Cel mai bine depistate (ajungîndu-se la o proporție de 90%) sînt procesele expansive, în special convexitale dacă au un volum mai mare de 2—2,5 cm și au o vascularizație intensă. Tumorile profunde și de linie mediană dau frecvent rezultate negative, îndeosebi tumorile hipofizare, transcaloase, pinealoamele, tumorile de ventricul III și tumorile mici de nuclei bazali.

ULTRASONOENCEFALOGRAFIA (USEG) (ecoencefalografia)

Metoda se bazează pe proprietățile ultrasunetelor de a fi reflectate de către structurile craniene și cerebrale pe care le străbat în plan orizontal. Ultrasunetele cu o frecvență de 1—2 megacicli emise de o sondă dublă emițătoare și receptoare aplicată în regiunile temporo-parietale bilaterale traversează diverse medii cu impedanță acustică diferită. Fasciculul de ultrasunete este absorbit, suferă refracții, difracții și, în contact cu interfețele de separație peste care cade perpendicular, este reflectat sub formă de ecouri.

Scanned with OKEN Scanner

Ecourile recepționate determină impulsuri electrice care sînt amplificate și vizualizate pe ecranul fluorescent al unui osciloscop și apoi fotografiate sub forma a 3 deflexiuni verticale, simetrice (fig. 9.20).

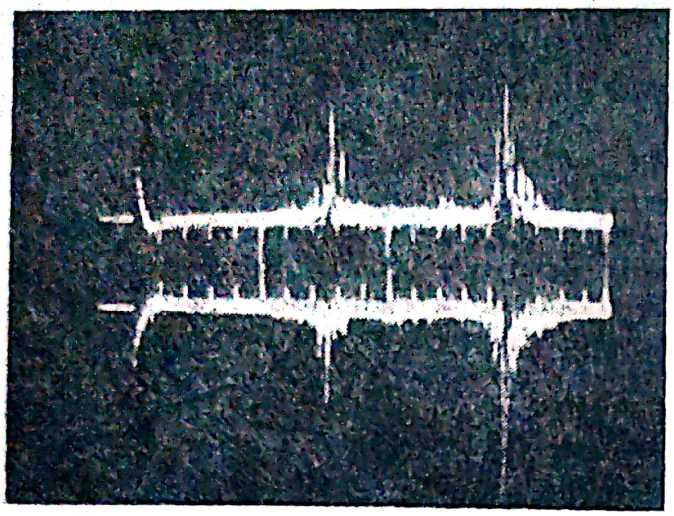


Fig. 9.20. Ultrasonoencefalografie: Normal (ecoul inițial, ecoul median, ecoul terminal).

Acestea sînt :

a) semnalul de intrare sau complexul inițial format din mai multe deflexiuni ample, strînse între ele, ce reprezintă ecourile de pe primele planuri de contact : pielea capului, mușchii, osul, meningele și convexitatea cerebrală ;

b) semnalul de ieșire, ecoul final situat la 15 cm de la punctul de intrare, format din 7—8 deflexiuni apropiate între ele.

Acestea reprezintă ecourile de la nivelul cortexului cerebral, al meningelui și osului contralateral ;

c) complexul median este situat la jumătatea distanței dintre semnalul de intrare și cel de ieșire. El este elementul principal al analizei ultrasonoencefalografice și este determinat de reflectarea ultrasunetelor de pereții ventriculului III, glanda pineală, septum pelucidum, coasa creierului. Se înscrie ca o deflexiune trifazică, un vîrf amplu în forma literei M cu baza lărgită. Devierea ecoului median peste 3—4 mm de la linia mediană este considerată patologică indicînd prezența unui proces lezional într-un emisfer ce deplasează structurile anatomice moi mediane. Astfel devierea ecoului median spre dreapta presupune existența unui proces înlocuitor de spațiu în emisfera stîngă, iar devierea spre stînga, un proces similar în emisfera dreaptă. Cele mai sigure rezultate pozitive se găsesc în tumorile temporale și frontale. Rezultate negative se observă în procesele expansive situate occipital, în fosa posterioară și în cele situate profund median (tumori de corp calos, tumori de șa turcească).

Datele cele mai importante sînt furnizate de ultrasonoencefalografie în neurochirurgia de urgență, în rezolvarea complicațiilor acute ale traumatismelor cranio-cerebrale (hematoame subdurale, extradurale, intraparenchimatoase).

REOENCEFALOGRAFIA

Reoencefalografia investighează circulația cerebrală prin determinarea variațiilor de impedanță a creierului la trecerea de curent alternativ de înaltă frecvență. Impedanța se definește ca mărimea fizică ce exprimă opoziția pe care un țesut o manifestă față de trecerea unui curent alternativ și este determinată de rezistență, capacitatea și induc-

Scanned with OKEN Scanner

tanţa ţesutului respectiv. Impedanţa creierului depinde de masa de sînge pe care o primeşte în fiecare sistolă, de întoarcerea venoasă, de viteza de deplasare a sîngelui şi de elasticitatea şi integritatea pereţilor vasculari.

Pentru determinarea impedanţei se utilizează aparate reoencefalografice cu mai multe canale, fiecare canal este compus dintr-o punte de rezistenţă Wheastone, din detectori, amplificatori de frecvenţă şi un sistem de înscriere pe hîrtie. Braţul punţii Wheastone de valoare necunoscută este reprezentat de regiunea circulatorie corticală de explorat.

Reoencefalograma se înregistrează sub forma unei curbe monofazice pozitive, asimetrice cu pantă ascendentă abruptă şi o pantă descendentă mai alungită, mai înclinată şi crestată adînc de o undă secundară, „unda dicrotă".

Reoencefalograma se înscrie sincron cu electrocardiograma şi exprimă variaţiile de impedanţă din timpul fiecărui ciclu cardiac (fig. 9.21). Punctul de inserţie al pantei ascendente apare la 0,15″ de la debutul complexului QRS şi reprezintă momentul cînd sîngele sistolic pătrunde în vasele cerebrale ; panta sfîrşeşte printr-un vîrf variabil ca deschidere, după vîrstă. Vîrful undei redă momentul celor mai importante variaţii ale conductibilităţii cerebrale, el reflectă diferenţele dintre volumul de

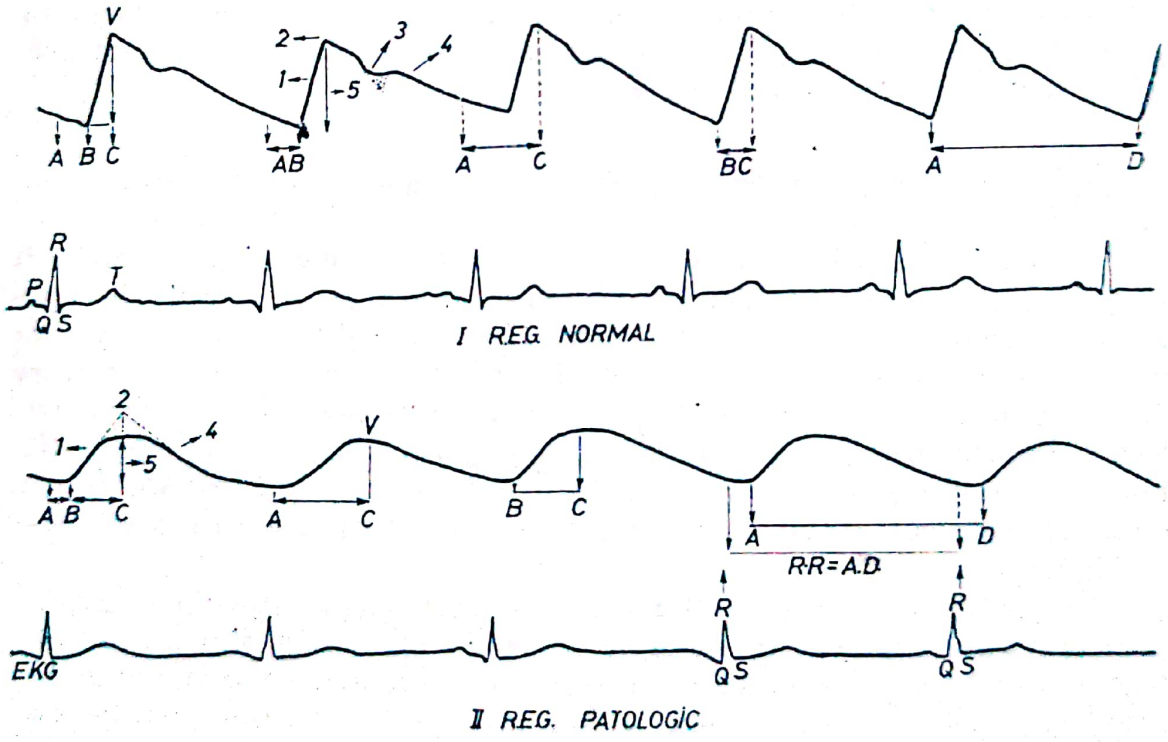


Fig. 9.21. I. Reoencefalograma normală :

A.B. = velocitate sfigmică, B.C. = timpul vîrfului, A.D. = durata undei, $K = \frac{BC}{AD} = \frac{\text{timpul vîrfului}}{\text{durata totală a undei}} = 0{,}18–0{,}20$; 1 = panta ascendentă, 2 = vîrful undei, 3 = unda dicrotă, 4 = panta descendentă, 5 = amplitudinea undei.

II. Reoencefalograma patologică :

velocitate sfigmică rapidă, panta ascendentă mult înclinată, timpul vîrfului alungit vîrful undei în platou, unda dicrotă absentă, amplitudinea undei mică, K = mai mare de 0,24.

Scanned with OKEN Scanner

sînge arterial ce pătrunde în creier și volumul de sînge venos care-l părăsește în timpul distensiei maxime a patului extensibil arterio-venos cerebral.

Unda dicrotă reflectă presiunea retrogradă a pulsului aortic și exprimă cel mai fidel starea de elasticitate a pereților vasculari. O curbă se consideră patologică cînd 2—3 repere sînt diferențiate de datele medii, fie în privința morfologiei, fie în ce privește valorile fiziologice. Modificările pot fi : amplitudinea mică, timpul sfigmic scurt, panta ascendentă mult înclinată, vîrful teșit în platou, unda dicrotă absentă, coeficientul K peste 0,22. Curbe reoencefalografice patologice se găsesc în : arterioscleroza cerebrală, boala Bürger, tromboza carotidei interne, insuficiențe circulatorii vertebro-bazilare, tumori cerebrale mari, hematoame și compresii ale vaselor mari.

ELECTROMIOGRAFIA E.M.G.

Electromiografia (fig. 9.22) este o metodă de investigație a activității neuromusculare care are la bază înregistrarea biocurenților musculari. Elementele de captare (culegere) sînt reprezentate fie de electrozi cutanați puși pe mușchi, care înregistrează electromiograma totală, fie de electrozi introduși în mușchi ce pot înregistra activitatea elementară. Curenții captați sînt amplificați și apoi vizualizați cu ajutorul osciloscopului catodic, fie scopic, fie fotografic.

ELECTROMIOGRAMA NORMALĂ

În repaus, mușchiul sănătos nu are activitate electrică ce poate fi înregistrată electromiografic. În momentul introducerii acului pot apărea potențiale cu durată foarte scurtă. Cînd mușchiul se contractă apar potențiale de contracție cu următoarele caracteristici : amplitudine între 500—700 μV, formă mono-, bi-, tri- sau polifazică, mai frecvent trifazică, durată între 4—16 milisecunde, mai mică la tineri și copii. Ritmul de apariție (periodicitatea) este între 4—12 c/s, la intervale relativ regulate, frecvența fiind direct proporțională cu intensitatea contracției musculare.

În funcție de mărimea (intensitatea) contracției musculare, *traseul normal* poate îmbrăca următoarele aspecte : a) traseul simplu în contracții ușoare, apar potențiale derivate dintr-o singură unitate motorie ; sînt rare dar bine exprimate, avînd caracteristicile sus menționate ; b) traseul intermediar corespunzător unei contracții medii, este format din oscilații (vîrfuri) numeroase care se succed una după alta ; c) traseul de interferență ce apare în timpul contracției musculare foarte mari. Vîrfurile sînt tot mai frecvent sumate, ceea ce face ca să nu se mai distingă elementele unei unități motorii ; d) ritmul Piper sub forma unor unde sinusoidale este o formă deosebită a traseului de interferență, obținut printr-o contracție maximă contrarezistență.

Scanned with OKEN Scanner

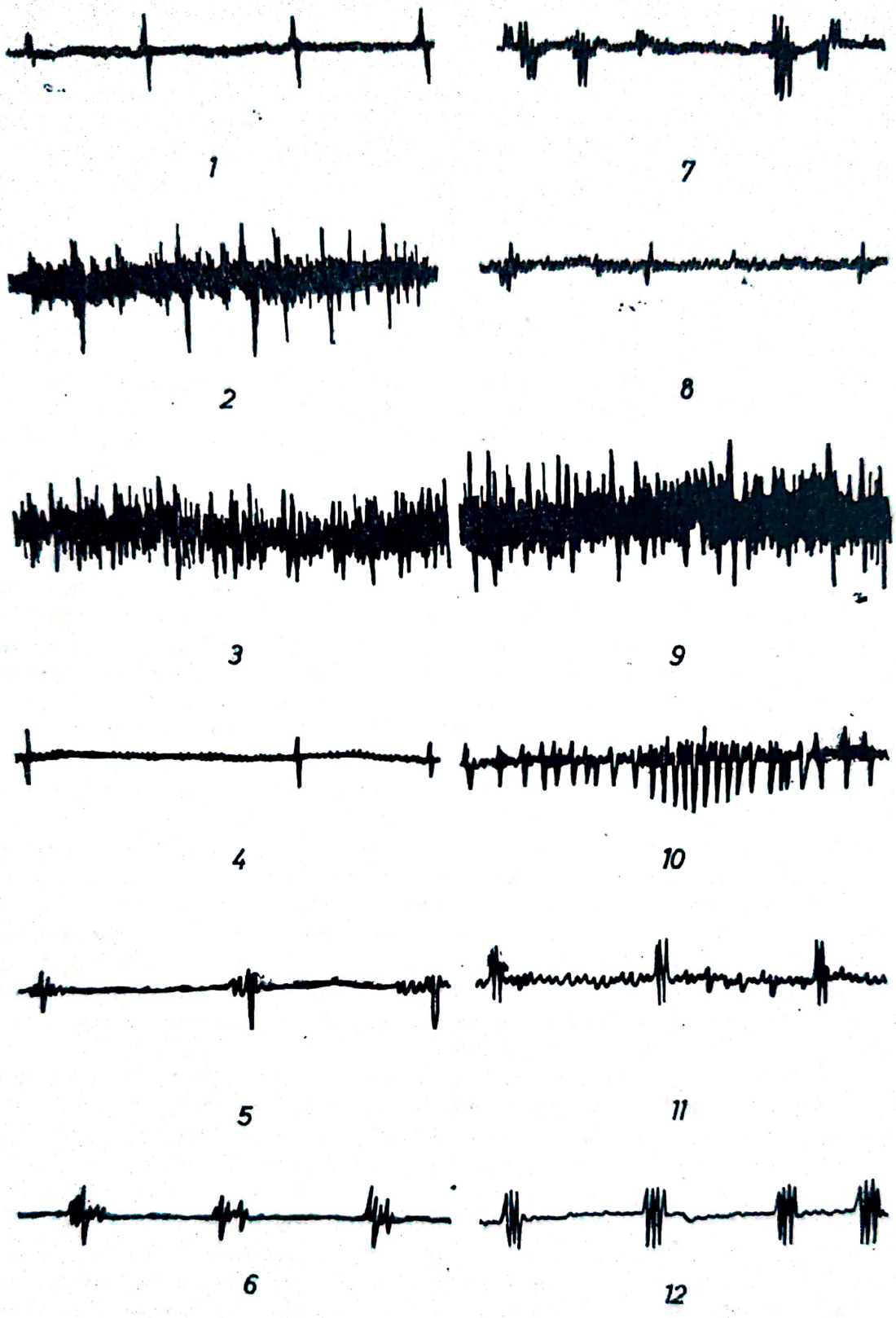


Fig. 9.22. Electromiografie.

Traseu E.M.G. normal : 1 = simplu, 2 = intermediar, 3 = interferență.
Trasee E.M.G. patologice : 4 = potențial de fibrilație, 5 = potențial lent de denervare, 6 = potențial de fasciculație, 7 — 8 = potențial de reinervare, 9 = traseu bogat de interferență, 10 = traseu de miotonie, 11 = activitate repetitivă, 12 = „Triplete" în spasmofilie.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările potențialelor înregistrate privesc parametrii sus-menționați și pot fi clasificate în 4 categorii : trasee de tip neurogen (în boli ale neuronului motor periferic), trasee de tip miogen (în bolile fibrei musculare), trasee întîlnite în bolile endocrinometabolice și trasee tipice tulburărilor motorii de origine centrală.

1) *Traseul de tip neurogen* este caracteristic bolilor ce afectează neuronul motor periferic (atrofii musculare neurogene) și se caracterizează prin două elemente patologice importante : prezența unei activități electrice în repaus și reducerea numărului de unități motorii ce pot fi activate în timpul unei contracții voluntare maxime. În repaus se descriu următoarele tipuri de potențiale patologice : *potențialul de fibrilație* traduce denervarea parțială a mușchiului și corespunde fibrilației electrice. Fibra musculară este stimulată printr-o depolarizare și repolarizare continuă. Are o amplitudine redusă de cel mult 200 μV, durata de 1—2 msec., formă mono- sau bifazică și un ritm regulat lent de 4—10 c/s. Apare la 2—3 săptămîni de la debutul bolii și lipsește în denervarea totală.

Potențialul lent de denervare apare în stadiul de cronicizare. Are amplitudine mare de pînă la 1000 μV, durata prelungită de 50—100 msec., forma bifazică și ritmul de 5—20 c/s.

Potențialul de fasciculație corespunde fibrilației clinice și ar reprezenta o depolarizare asincronă a fibrelor musculare, fapt care explică forma sa polifazică. Amplitudinea este de 100—300 μV, durata de 8—12 msec., ritmul de 6—12 c/s. Apar în compresiuni medulare, siringomielie, scleroză laterală amiotrofică.

Potențialul polifazic de denervare (potențial grupat de denervare) apare în leziuni vechi medulare, radiculare, tronculare.

Potențialul de reinervare apare în evoluții favorabile cu o amplitudine de 50—500 μV, durata de 8—50 msec. formă bi- sau polifazică, ritm rapid de 20—30 cicli/sec. Traseul de tip neurogen se întîlnește cu oarecare variații în boli acute și cronice ale neuronului spinal anterior, ca : poliomielita acută și cronică, scleroza laterală amiotrofică, boala Werdnig-Hoffmann, siringomielie, boala Charcot-Marie, compresiunile medulare, radiculite, poliradiculonevrite, paralizii plexale, nevrite, traumatismele nervilor, hemispasmul facial.

2) *Traseul de tip miogen* se întîlnește în miopatii și se caracterizează prin lipsa activității spontane în repaus, iar în contracții prin trasee foarte bogate cu numeroase potențiale de amplitudine mică sau foarte mică, polifazice și de scurtă durată. O contracție minimă determină un traseu de interferență tipic pentru distrofia musculară progresivă. În miotonie apar descărcări tipice în salve care cresc și descresc în cîteva secunde, determinate de contracția, percuția mușchiului sau simpla introducere a electrodului. Ele diminuă pe măsură ce contracția musculară se repetă. În miotonia atrofică potențialele de contracție au frecvență crescută, dar amplitudinea și durata reduse și formă polifazică. În miastenie, inițial, traseul conține elemente cu aspect normal, trasee de tip intermediar, relativ bogate în potențiale de unitate motorie. După

Scanned with OKEN Scanner

efort sau neurostimulare traseul se modifică semnificativ; devine din ce în ce mai sărac în potențiale de contracție, amplitudinea și durata lor scade, dar frecvența rămîne regulată. Modificări electromiografice de tip miogen se mai descriu în polimiozite, colagenoze, distrofii musculare din hipo- sau hipertiroidii.

3) *Traseele din tulburările endocrino-metabolice.* Cele mai semnificative sînt cele din tetanie. Ele sînt captate la nivelul mușchilor interosoși dorsali în condiții obișnuite (în tetania manifestă) sau după activarea prin compresiunea cu garou a brațului sau/și hiperpnee timp de 5 minute. Apar trasee de activitate repetitivă definite prin două sau mai multe potențiale grupate într-un paroxism. După un timp traseul se modifică devenind intermediar sau de interferență. În paralizia periodică familială, modificările apar numai în crize sub forma traseului simplu de tip neurogen, iar în polinevrita diabetică se descriu trasee de tip neurogen.

4) *În bolile neuronului central* se modifică numai activitatea de ansamblu a unui mușchi sau grup de mușchi fiind influențate fenomenele de inervație reciprocă, tonusul și disocierea dintre activitatea voluntară și cea involuntară. *În sindromul piramidal* uneori apar descărcări frecvente de potențiale și un traseu de interferență în mișcările pasive. Răspunsul mușchiului este sincron și cuprinde inervația reciprocă atît agoniștii cît și antagoniștii. În *hipertonie* sînt caracteristice descărcările de potențiale sub forma de bufee din timpul mișcărilor pasive, de întinderea mușchiului ce se mențin pe tot parcursul său în hipertoniile extrapiramidale și se epuizează în cele piramidale. În sindroamele parkinsoniene se înregistrează o activitate electrică permanentă, în repaus. În *torticolisul spasmodic*, există o activitate electrică continuă ca în hipertonie și bufee de potențiale neregulate în mișcările de scurtare pasivă a mușchilor agoniști. La mișcare participă atît agoniștii cît și antagoniștii. Trasee asemănătoare se întîlnesc în crampa scriitorului.

Examenul EMG se utilizează și în diferențierea proceselor de tip nevritic, miopatic sau miastenic ce survin în musculatura oculară și laringiană.

EXPLORAREA LICHIDULUI CEFALO-RAHIDIAN

Lichidul cefalo-rahidian (l.c.r.) secretat de către plexurile coroide ale ventriculilor cerebrali, reprezintă principalul element de protecție a țesutului nervos, mediul intern al acestuia.

Circulația sa este descendentă dinspre ventriculii laterali spre spațiile subarahnoidiene ale cisternei mari, de unde trece în spațiul subarahnoidian spinal și cisternele de bază (fig. 9.23).

Explorarea l.c.r. este deosebit de utilă în patologia nervoasă (și patologia generală), o bună parte din afecțiunile neurologice găsindu-și reflectare în modificările de compoziție și dinamică ale sale.

În acest scop l.c.r. este prelevat prin puncție lombară (fig. 9.24), suboccipitală (fig. 9.23) sau direct din ventriculii cerebrali.

Scanned with OKEN Scanner

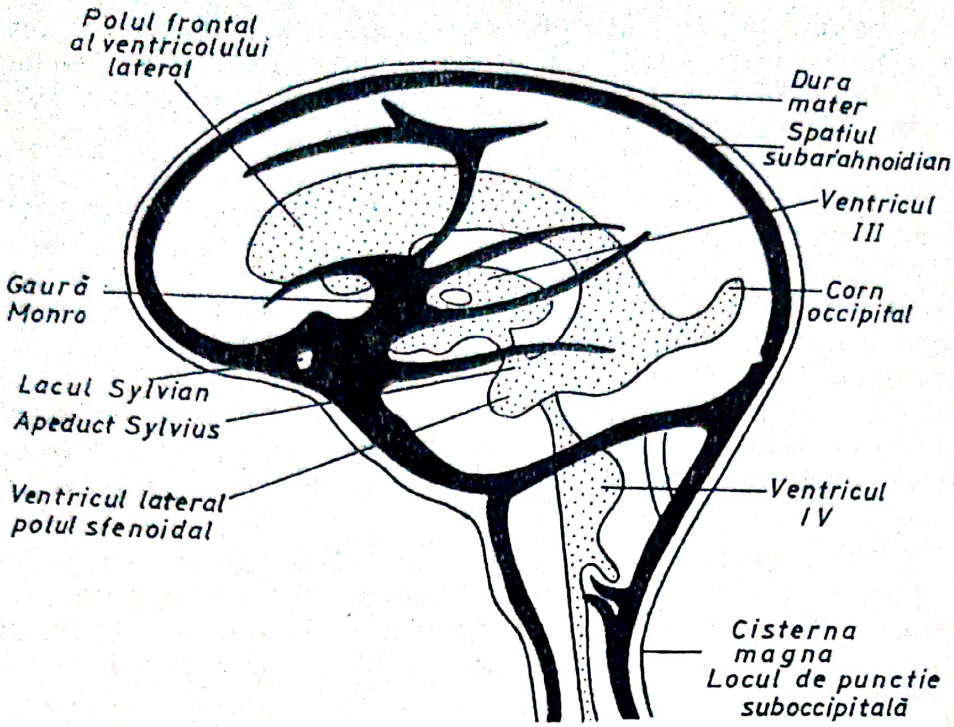


Fig. 9.23. Sistemul ventricular şi spaţiul subarahnoidian cerebro-spinal.

Proprietăţile fizice şi compoziţia l.c.r. normal la adult, prelevat lombar sînt prezentate în tabelul IX. 1.

Compoziţia chimică prezintă variaţii în raport cu locul de prelevare (tendinţă de reducere a proteinelor şi glucozei la nivel suboccipital şi mai ales ventricular) (tabel nr. IX. 2), în raport cu vîrsta, faţă de care variază în special proteinorachia (tabel nr. IX. 3), dar mai ales în funcţie de diverse entităţi clinice nervoase (tabel IX. 4).

— Examenul macroscopic al l.c.r. furnizează o serie de aspecte orientative ; astfel, lichidul poate căpăta un aspect *opalescent* în meningitele virotice şi meningita tuberculoasă (elementele nedepăşind 1000—1500 pe mm^3) ; *tulbure-purulent* în meningitele purulente cu meningococ şi pneumococ în care elementele ajung la cîteva mii pe mm^3, cu predomi-

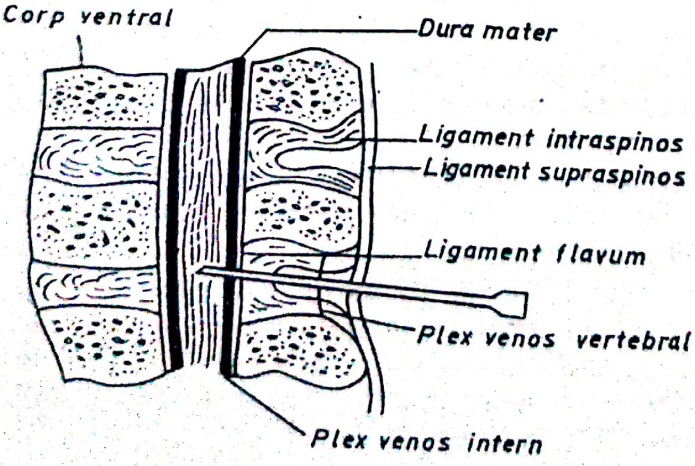


Fig. 9.24. Puncţie lombară.
Secţiune sagitală prin coloana vertebrală la nivelul canalului terminal şi al cozii de cal : acul de puncţie pătrunde printre apofizele spinoase lombare 2 şi 3 (după K a f k a).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. IX.1

Compoziția normală a L.C.R.

Component		LCR
I. Proprietăți fizice	Culoare	limpede
	Cantitate (ml)	100—200
	Producție zilnică (ml)	cca 700
	Densitate	1,004—1,009
	*p*H	7,4
	Presiunea (cm H_2O)	
	— copii	5—10
	— adulți	7—20
II. Celule	nr. celule/mm^3	0—3
III. Determinări chimice (mg/100 ml)	Proteine totale	20—40
	Albumine	15—30
	Globuline	4—9
	Fibrinogen	0
	N-rezidual	11—20
	N-aminoacidic	1,6—2,7
	N-ureic	7,5—15,0
	Acid uric	0,5—2,6
	Amoniac	1,0
	Creatinină	1,0—1,5
	Glucoză	45—80
	Colesterol	0,06—0,5
	Bilirubină	0,2
	Calciu	4,1—5,9
	Fosfor anorganic	1,3—1,5
(mEq/litru)	Sodiu	129—153
	Potasiu	2,06—3,86
	Cloruri	120—130
(μM01/min/1)25'C	Lactatdehidrogenaza	1,6—18,4
	Glutamicooxalacetico-transaminaza	1,9—12,9

nanță netă a polimorfonuclearelor. Lichidul este *gălbui, transparent,* (xantocrom) la cîteva zile după hemoragie cerebrală, meningeală și rareori în meningitele purulente sau la nou-născutul normal ; *sangvinolent-hemoragic* după hemoragii recente, consecutiv unor traumatisme

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. IX.2

Compoziția normală a lichidului cefalorahidian, în funcție de locul prelevării

L.C.R.	Nr. celule/mm³	Tabloul citologic		Proteine totale mg%	Albumine mg%	Globuline mg%	Glucoză (Hagedorn-Jensen) mg%	NaCl mg%
		Celule limfocitare %	Celule monocitare %					
Ventricular	0—1	95—100	0—5	8—12	6—10	0,3—5	50—90	720—750
Cisternal	0—2	85—95	5—15	10—12	10—15	1—5	45—85	720—750
Lombar	2—4	70—90	10—20	18—28	15—21	2—7	45—75	720—750

Tabelul nr. IX.3

Variațiile proteinorachiei în raport cu vîrsta

Vîrsta	Proteino-rachie mg%	Fracțiuni electroforetice %					
		Prealbu-mină	Albumină	α_1— globulină	α_2— globulină	β— globulină	γ globulină
Nou-născut	80	1,2	75,5	3,4	3,6	9,8	6,5
0—5 ani	18	3,4	59,4	4,4	6,3	19,3	7,2
5—20 ani	24	3,4	50,9	6,2	8,0	21,5	10,0
21—50 ani	26,5	3,4	51,6	6,7	7,9	20,1	10,3
51—70 ani	25,5	3,3	49,7	6,9	8,1	22,1	9,9

cranio-cerebrale, medulare, rupturi de anevrisme, angioame. În ultima circumstanță trebuie diferențiat de amestecul extemporaneu cu sîngele provenit din înțeparea incidentală a unui vas în timpul punctiei, situație în care sîngele se sedimentează dacă e lăsat în eprubetă cîtva timp, iar lichidul se clarifică.

— Examenul citologic se caracterizează prin predominanța limfocitozei în procesele infecțioase meningiene și prin predominanța polinuclearelor în meningitele bacteriene, cînd pot apărea un număr important de bacterii intra- și extracelular. Determinările bacteriologice, ca și examenele virusologice cu însămînțări pe medii de cultură pentru precizarea naturii germenului, ușurează diagnosticul și tratamentul. După efectuarea examenului citologic, prin calcularea în sediment a raportului dintre hematii și leucocite se poate depista prezența unei pleiocitoze reacționale posthemoragice. L.C.R. mai poate conține eozinofile în parazitozele sistemului nervos și meningita cu eozinofile, sau celule tumorale în deosebi în meduloblastoame și melanoblastoame.

— Proteinorachia — se evaluează prin reacții calitative sau prin determinări cantitative.

Reacțiile calitative folosite sînt : reacția Pandy — al cărei principiu se bazează pe faptul că la contactul cu o soluție saturată de fenol l.c.r. devine opalescent — și reacția Nonne-Appelt, al cărui principiu se bazează pe faptul că la contactul cu o soluție semisaturată de sulfat de

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. IX.4

L.C.R. într-o serie de entităţi clinice

Entitatea clinică	Macroscopie	Presiunea	Elemente	Proteine	Alte caracteristici
Meningită acută purulen	Variabil: limpede, tulbure, lactescent, xantocromic	↑ ↑ ↑	polinucleare (> 1000)	↑ ↑	Hipoglicorachie precoce, prezenţe de germeni microbieni
Meningită acută tuberculoasă	Opalescent-tulbure, cu filamente de fibrină	↑ ↑	limfocite (100—500)	↑ ↑	Hipoclorurorahie la prezenţa germenilor
Meningită acută sifilitică	Limpede, tulbure, cu fibrină	↑ ↑	limfocite (100—1000)	↑	R. Wasserman +,
Sifilis parenchimatos	Limpede, incolor	N	Variabil	↑	R. Wasserman +, R. cu aur coloidal +.
Encefalită	Clar, incolor	N	limfocite N sau ↑	N sau ↑	Serologie + pentru viroze
Tumoră cerebrală	Limpede, incolor	↑ — ↑ ↑ ↑	Variabil	↑ ↑	Extrem de diverse
Sindrom Froin	Galben	N sau ↓	↑	↑ ↑ ↑	
Abces cerebral	Limpede, incolor	↑ — ↑ ↑ ↑	(N sau ↑ ↑)	↑ ↑	
Traumatism la puncţie	Sanghinolent, supernatant limpede	N	hematii ↑	+ sau ↑	Comportament variabil
Uremie	Clar, incolor	↑		+ sau ↑	Creşterea azotului neproteic
Encefalopatia saturniană	Clar sau uşor tulbure	↑ ↑	limfocite	N sau ↑	Prezenţa Pb.
Hipertensiunea arterială	Clar	N sau ↑ ↑	N	N sau ↑	
Epilepsie	Clar	N	N	N	
Scleroză multiplă	Clar	N sau ↓	N sau ↑	N sau ←	

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. IX.4 (continuare)

Entitatea clinică	Macroscopie	Presiunea	Elemente	Proteine	Alte caracteristici
Poliomielită acută	Opalescent, sau gălbui, urme de fibrină	↑	↑ ↑	↑	Hiperglobulinemie, polinucleare în stadiul preparalitic, mononucleare în cel paralitic.
Comă acută alcoolică	Limpede, incolor	↑	N sau ↑	N	Alcoolorahie variabilă
Comă diabetică	Limpede, incolor	↓	N	N sau ↑	Glicorahie (200—300 mg/100 cm³)
Cisticercoza	Limpede, incolor	N sau ↑	Eozinofilie	+	
Hemoragie cerebrală sau subarahnoidă	Sanguinolent, supernatant xantocromic	↑	hematii ↑ sau ↑ ↑ ↑	↑	Sînge prezent constant în toate probele.

N = normal
↑ = crescut
↓ = scăzut

Scanned with OKEN Scanner

amoniu are loc precipitarea l.c.r. ; intensitatea reacţiilor se notează cu + (reacţie slabă) pînă la ++++ (reacţie intensă).

Determinările cantitative pun probleme speciale, deoarece concentraţia proteinelor în l.c.r. este de 200 ori mai scăzută decît în ser. Se pot utiliza diferite metode de dozări semicantitative (determinarea albuminelor cu rahialbuminometrul Sicard-Cantaloube) sau de dozări cantitative (metoda biuretului).

Creşterea proteinelor peste valorile normale (15—30 mg %) poate apărea în poliradiculonevrită, compresiuni medulare, paralizie generală progresivă, meningite etc.

Relaţiile dintre creşterea proteinorahiei şi cea a numărului de elemente (pleiocitoză) sînt variabile : creşteri paralele şi proporţionale în procesele infecţioase, disocieri în compresiunile medulare, poliradiculonevrite (Guillain-Barre), procese abiotrofice cerebrale, ca urmare a creşterii predominente a proteinorahiei. În anumite situaţii valoarea proteinelor poate fi atît de accentuată, de ordinul gramelor, încît produce coagularea spontană şi masivă a lichidului cefalorahidian imediat după puncţie.

Dacă lichidul are şi o nuanţă xantocromă, coagularea spontană poartă numele de sindrom Nonne-Froin, fiind caracteristic pentru compresiunile medulare, dar apărînd şi după puncţionarea unor tumori chistice medulare.

Disocierea citoalbuminică se întîlneşte în poliomielită (prima fază), encefalite, meningite.

Reacţiile coloidale (Guillain-Laroche) se bazează pe dezechilibrul din sistemele coloidale ale lichidului cefalorahidian produs de creşterea patologică a anumitor fracţiuni globulinice, ceea ce duce la precipitarea proteinelor ; normal ele nu precipită sau aceasta are loc numai în tuburile VI şi VII sau VII şi VIII.

Patologic se descriu : 1) precipitarea în primele tuburi, denumită şi devierea la stînga sau „curba paralitică" întrucît se întîlneşte în paralizia generală progresivă, tabes, precum şi în mielite şi tumori cerebrale ; 2) precipitarea în ultimele tuburi, devierea la dreapta sau „curba meningitică", este mai specifică meningitei tbc şi abcesului cerebral ; 3) precipitarea completă (sau aproape completă) se întîlneşte în scleroza în plăci şi cîteodată în neurolues (fig. 9.25).

Examenul electroforetic al l.c.r. evidenţiază în condiţii fiziologice, prezenţa mai multor fracţiuni (tabel IX. 5).

Imunoelectroforeza permite evidenţierea unui însemnat număr de fracţiuni prealbumine, albumine, 5 arcuri de precipitare în cîmpul α_1, 10 arcuri de precipitare în cîmpul α_2, 14 arcuri în cîmpul $\beta_1 + \beta_2$ şi 4 arcuri în cîmpul γ (fig. 9.26).

Ureea, creatinina şi alţi produşi azotaţi sînt crescuţi în toate formele de uremii.

Pe baza datelor furnizate de proteinorahie, electro- şi imunoelectroforeză se pot individualiza 3 profiluri patologice ale l.c.r. :

— Tipul transsudativ — caracterizat prin proteinorachie (1—10 g‰), prin inversarea raportului α_1/α_2 globulină, creşterea γ globulinelor şi prin apariţia liniilor de precipitare ale proteinelor cu molecula mare ca α_2 lipoproteină, β_2 macroglobulină, IgA, IgM şi fibrinogen, este în-

Scanned with OKEN Scanner

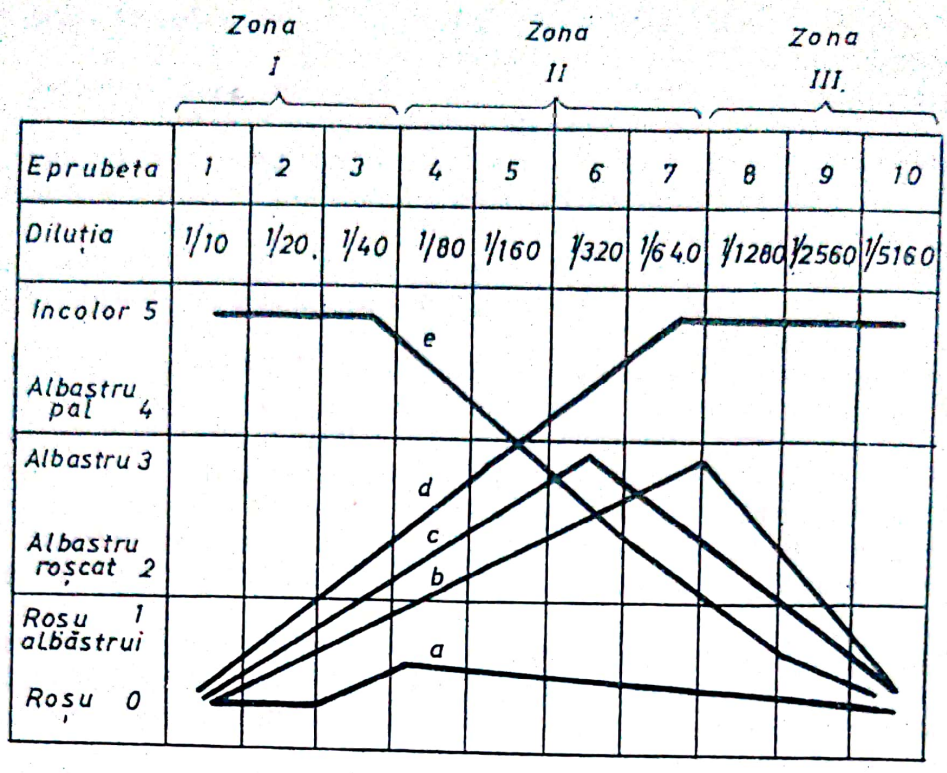


Fig. 9.25. Reacția cu aur coloidal.

Gradul modificării culorii soluției de aur coloidal se notează cu cifre de la 0 la 5, ceea ce permite obținerea unor curbe sau formule numerice caracteristice : a) normal ; b) meningită tuberculoasă ; c) tabes, lues meningovascular, unele viroze ; d) meningită cu piogeni și meningita aseptică ; e) scleroza multiplă.

tîlnit în meningite bacteriene, meningo-encefalite acute virale, abcese cerebrale, infiltrate neoplazice, tumori cerebrale, hemoragie cerebrală, poliradiculonevrite.

— Tipul degenerativ — caracterizat prin proteinorachie normală, rar peste 1 g ‰, creșterea fracțiunii prealbuminice cu reducerea albuminei și globulinei, întîlnit în encefalopatii, epilepsie, scleroză, cerebrală, siringomielie, tulburări vasculare.

— Tipul γ globulinic — caracterizat prin creșterea globulinelor electroforetic și prin 6—8 benzi imunoelectroforetice ; este întîlnit în scleroza în plăci, neurolues și meningoencefalitele cronice.

Tabelul nr. IX.5

Fracțiunile electroforetice ale L.C.R. normal

Prealbumină	4,3%
Albumine	51,2%
Alfa$_1$ globuline	5,8%
Alfa$_2$ globuline	8,4%
Beta$_1$ globuline	20%
Gama globuline	10,3%

— *Clorurorahia* (valori normale 120—130 mEq/l) prezintă de asemenea variații în situații patologice : crește inconstant în meningoencefalite și scade în meningite, în special cele de natură t.b.c.

— *Glicorahia* este crescută în encefalite, tumori cerebrale, hemoragii cerebrale, diabet, și scăzută în meningita tuberculoasă, precum și în unele hemoragii meningeale.

Scanned with OKEN Scanner

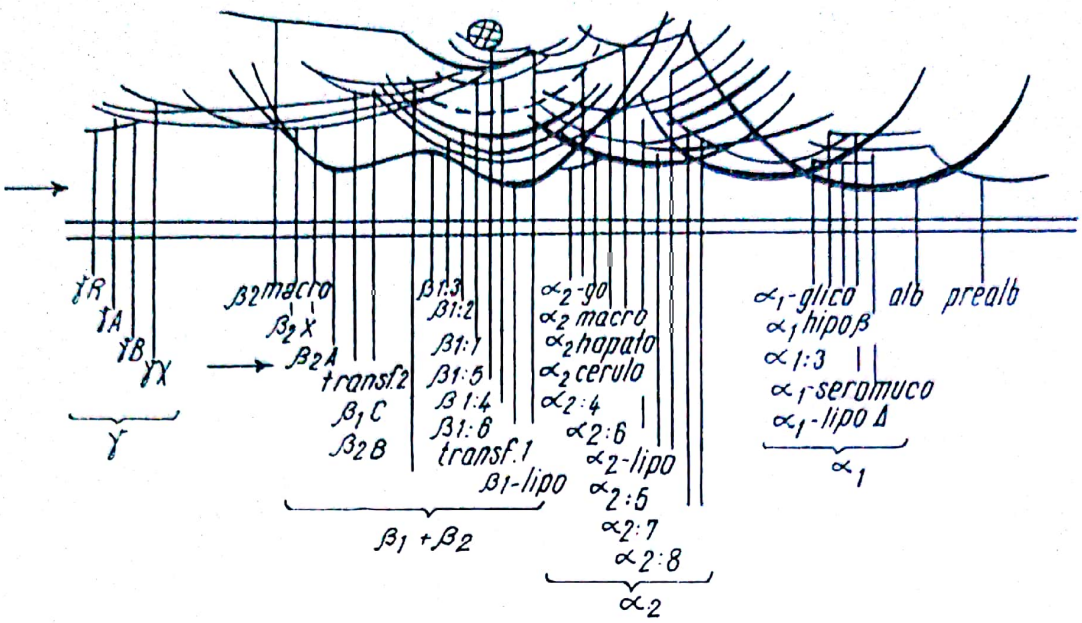


Fig. 9.26. Fracţiunile imunoelectroforetice ale proteinelor din lichidul cerebrospinal.

— *Reacţiile serologice.* Permeabilitatea meningelui pentru antigenele microbiene şi virale (mai ales în procesele inflamatorii) ca şi prezenţa în ţesutul nervos a formaţiilor limfoide capabile să elaboreze proteine — anticorpi, creează posibilitatea efectuării unor reacţii imunologice specifice la nivelul l.c.r.

Astfel afectarea luetică a axului cerebro-spinal este indicată prin reacţia de fixare a complementului şi de o serie de reacţii de floculare, datorită prezenţei reaginelor sifilitice.

— *Studiul enzimelor l.c.r.* a demonstrat că procesele distructive, bolile degenerative ale SNC sînt însoţite de creşteri semnificative ale transaminazei glutamicoxalacetică şi a lacticodehidrogenazei.

Tulburările de dinamică circulatorie sînt reprezentate de modificările cantităţii de lichid cefalorahidian şi de presiunea acestuia.

Cantitatea (normal 150—165 ml) este crescută în hidrocefalii congenitale sau cîştigate şi redusă după traumatisme cranio-cerebrale (colapsul cerebral), puncţii cu extrageri masive de lichid, deshidratări terapeutice excesive.

Presiunea l.c.r. se măsoară cu manometrul Claude şi este la adult de 7—20 cc apă la nivelul lombar, bolnavul fiind în decubit; în poziţie şezîndă se dublează la acest nivel şi rămîne negativă sau nulă în regiunea occipitală.

Presiuni mari ale l.c.r. se întîlnesc în numeroase afecţiuni neurologice, atît ca urmare a hipersecreţiei cît şi a reducerii rezorbţiei sale prin blocarea căilor de circulaţie. Permeabilitatea căilor respective poate fi verificată prin probe speciale (Queckenstedt-Stokey şi Ayer) care măsoară creşterea presiunii lichidului cefalorahidian în urma compresiunii pe jugulare; în blocajele produse de tumori medulare sau arahnoidale spinale ea se reduce mult; pentru precizarea sediului lor este însă necesară efectuarea mielografiei şi a altor probe exploratorii de specialitate.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ SELECTIVĂ

1. ARSENI, C., ROMAN, I. *Electroencefalografia. Investigaţii paraclinice în afecţiunile sistemului nervos,* sub redacţia Arseni C., Ed. Med., Bucureşti, 1977.
2. BACIU, I. *Fiziologie.* Ed. Did. şi Ped., Buc. 1977.
3. BARBU, R. *„Investigaţia metabolismului intermediar"* în „Elemente de investigaţie în Medicina Sportivă", Ed. Stadion, Buc., 1970.
4. BARBU, R. *Fiziopatologie.* Ed. Did. şi Ped., Buc., 1975.
5. BASTENIE, P. A. (redactor). *Exploration fonctionnelle des glandes endocrines,* Ed. 1, Ed. Maloine, Paris, 1974.
6. BATES, D. V., MACKLEM, P. T., CHRISTIE, R. V. *Respiratory function in disease.* W. B. Saunders, Philadelphia — London, Toronto, 1971.
7. BESSER, G. M. (redactor). *Hypothalamus and Pituitary Clinics* in Endocrinology and Metabolism, 6, 1, 1—280, 1977.
8. BEST, CH. H., TAYLOR, N. B. *"The Physiological basis of medical practice"*, Williams § Wilkins Co, Baltimore, 1973.
9. BURGHELE, TH., RUGENDORF, W. *Rinichiul de şoc.* Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1966.
10. BURNET, M. F. *Immunology* (from Scientific American) Edit. W. Freeman and Company San-Francisco, 1976.
11. BUTOIANU ELENA, NICOARĂ, S. *Vademecum hematologic.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
12. CALCAIANU, G., STOICA, I. *„Electroencefalografie şi electromiografie".* Ed. Med., Bucureşti, 1963.
13. COMROE, J. H. Jr. *Physiologie de la respiration.* Ed. Masson, Paris, 1967.
14. CUNESCU, V., DRĂGHICI, O. *Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul bolilor de inimă.* Ed Med., Bucureşti, 1974.
15. FICA, V., ION, I. C. *Explorarea morfofuncţională a rinichiului în practica medicală.* Ed. Med., Buc., 1969.
16. FODOR, O. *Tratat elementar de medicină internă.* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1973—1974.
17. FODOR, O., DUMITRAŞCU, D. *Enterocolita cronică nespecifică.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1970.
18. GHEORGHESCU, B., REBEDEA, D. *Intestinul subţire.* Ed. Med., Buc., 1975.
19. GHERMAN, I. *Coprologie clinică.* Ed. Med., Buc., 1974.
20. GINGOLD, N. *Leucemiile.* Ed. Med., Buc., 1972.
21. GOLDMAN, M. I. *Principles of Clinical Electrocardiography.* Lage. med. Publ. U.S.A., 1973.

Scanned with OKEN Scanner

22. GROZA, P. *Fiziologie.* Ed. Med., București, 1976.
23. HAMBURGER, J. *Nephrology,* edition Medical Flammarion, Paris, 1966.
24. HĂULICA, I. *Sistemul nervos vegetativ.* Ed. Medicală, București, 1975.
25. HOSSU, T., PARASCAN, MARGARETA. *Hematologie.* Ed. Did. și Ped., București, 1974.
26. HARRISON, S. *Principles of internal medicine* 8th. Ed. Thorn G. W., Adams R. D., Braunwald, E. Issalbaher, K. J., Peterdorf R. G. (editors) Kogakusha — L.t.d. Tokyo, London, Sydney — 1977.
27. KILOH, L., COMAS, A., OSSTELTON, J. *Clinical Electroencephalography.* Ed. Butterworths, London, 1972.
28. KÜCHMEISTER, H. (redactor). *Diagnostic funcțional clinic.* Ed. Med. București, 1973.
29. LORAINE, J. A., BELL, F. T. *Hormone assays and their clinical application* 3-a ed. Livingstone, London, 1971.
30. MANTA, I., BENGA, G., CUCUIANU, M., HODARNAU, A. *Metode biochimice în laboratorul clinic.* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
31. MILCU, ȘT., PITIȘ, M. (redactori). *Endocrinologie clinică,* ed. 2-a. Ed. Did. și Ped., București, 1976.
32. MINCU, I. *Dislipidemiile.* Ed. Medicală., Buc., 1976.
33. MINCU, I. *Diabetul zaharat.* Ed. Medicală, Buc., 1977.
34. NEGOESCU, I., CONSTANTINESCU, A., HELTIANU, C. *Biochimia hormonilor tiroidieni.* Ed. Academiei R.S.R. București, 1971.
35. NETTER, F. H. *Ciba collection of medical ilustrations* b. I.B.A. New York, 1965—1968.
36. OPROIU, AL. *Erori de diagnostic în gastroenterologie.* Ed. Medicală, București, 1971.
37. PĂUNESCU, PODEANU, A. *Ghid de date biologice normale și patologice.* Ed. Medicală, București, 1962.
38. POP D. POPA, I. *Inima — patologie și tratament chirurgical.* Ed. Med. București, 1975.
39. POPOVICIU, L. și colab. *Somnul normal și patologic.* Ed. Med. București, 1972.
40. PRISCU, R., POPESCU, V. *Electroencefalografia pediatrică* — Ed. Medicală, Buc. 1973.
41. PROCA, E. *Insuficiența renală acută.* Ed. Med., București, 1968.
42. REUBI, F. *Nefrologie clinique.* Ed. Masson, Paris, 1972.
43. RIMNICEANU, R. (redactor). *Diagnosticul bolilor interne.* Ed. Med., București, 1973.
44. ROMAN, I. *Investigație EEG în bolile psihice în „Psihiatrie",* V. Predescu (redactor), Ed. Med., București, 1976.
45. SARAGEA, M., TEODORESCU-EXARCU, I., FAIBIS, A. *Fiziopatologie* (lit. I.M.F.), București, 1972.
46. SODEMAN, W. A. *Pathologic Physiology,* Saunders Co, Philadelphia London, Toronto, 1974.
47. STANCIU, C. *Gastroenterologie practică.* Ed. Junimea, Iași, 1976.
48. STOICA, T. *Sexologie.* Ed. Med., București, 1975.
49. TECULESCU, D. *Cercetări asupra funcției pulmonare în bronhopneumopatia cronică obstructivă* (Teză), Buc. 1971.
50. TEODORESCU-EXARCU, I. (redactor). *Explorarea paraclinică.* Ed. Med. București, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

51. TEITZ, W. N. *Fundamentals of Clinical Chemistry.* Saunders, W. B. Philadelphia, London, Toronto, 1976.
52. VILCU, AL. *Eritrocitul.* Ed. Medicală, Buc. 1977.
53. VLAICU, R., DUDEA, C. *Propedeutica bolilor cardiovasculare.* Ed. Medicală, Bucureşti. 1976.
54. ZĂGREANU, I. *Electrocardiografie clinică.* Ed. Dacia, Cluj, 1976.
55. WILLIAMS, R. H. (redactor). *Textbook of Endocrinology.* 5th Sauders, Co, Philadelphia, 1974.
56. WILLIAMS, J. W. and al. *Hematology.* Mc. Graw-Hill Book Company, New-York, 1971.
57. WINTROBE, M. *Clinical Hematology.* Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.

Coli de tipar : 28,25.
Bun de tipar : mai 1979
Tiraj : 13 900 + 90 ex. legat.
Nr. Plan Editură : 5663

Tiparul executat sub cd. 33 la I. P. „Filaret"
str. Fabrica de chibrituri nr. 9—11
Bucureşti
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner